
ANNALES
DE
L'INSTITUT PASTEUR

La déviation de l'alexine dans l'hémolyse.

PAR LE Dr FREDERICK P. GAY

(Travail de l'Institut Pasteur de Bruxelles.)

Depuis les constatations de MM. Neisser et Wechsberg¹ relativement à l'influence empêchante qu'exerce sur la bactériolyse l'intervention d'une quantité trop forte d'immunsérum spécifique (chauffé au préalable à 55°), lorsque la dose d'alexine est assez faible, on a souvent tenté d'approfondir le mécanisme de ce phénomène intéressant. On connaît l'interprétation (entièrement conforme, d'ailleurs, à la théorie d'Ehrlich) que MM. Neisser et Wechsberg ont proposée à ce sujet. D'après ces auteurs, lorsqu'on mélange à des microbes une dose relativement faible d'alexine et une quantité relativement considérable d'immunsérum (chauffé à 55°) ou, en d'autres termes, une forte proportion de sensibilisatrice (amboceptor), l'alexine ne peut être utilisée dans sa totalité à la destruction des microbes. En effet, la sensibilisatrice trop abondante ne peut être absorbée entièrement par les microbes; l'excès persiste dans le liquide et, en raison de son affinité pour l'alexine, s'empare d'une portion plus ou moins importante de cette matière active qui, en conséquence, ne peut concourir à la bactériolyse. Le rôle empêchant qu'exerce une dose trop abondante d'immunsérum s'expliquerait donc par une véritable déviation du complément (*komplement-ablenkung*) opérée par l'excès de sensibilisatrice non combinée aux microbes. A vrai dire cette hypothèse, jusqu'ici, n'a pu être ni prouvée ni réfutée. Elle ne s'impose pas, car elle se

1. NEISSER ET WECHSBERG, *Munchener med. Wochenschrift*, 1901, p. 697.

fonde sur un fait qui n'a jamais été démontré : elle admet en effet que la substance sensibilisatrice peut fixer l'alexine sans être elle-même combinée aux microbes. Il faut reconnaître que certains de ses défenseurs, notamment Lipstein¹, ont pu répondre à quelques objections, mais sans apporter de preuves véritablement définitives en faveur de l'hypothèse dont il s'agit. Ce rôle empêchant d'un excès d'immunsérum constaté à propos de la bactériolyse, n'a pu être mis en évidence pour ce qui concerne l'hémolyse. Les données apportées par Morgenroth² au sujet de ce phénomène dans l'hémolyse sont vraisemblablement erronées, comme l'a montré Bordet³ et doivent être mises hors de cause.

L'interprétation que nous comptons proposer pour le phénomène de Neisser et Wechsberg se rattache assez intimement à certains résultats expérimentaux, dont l'exposé doit paraître dans le *Centralblatt für Bakteriologie*. Ces expériences concernent notamment l'action fixatrice qu'exercent sur l'alexine les précipités albumineux qu'on obtient en mélangeant un sérum précipitable avec le sérum précipitant approprié. Nous allons résumer brièvement ces résultats.

1. — Comme Gengou⁴ l'a démontré, le sérum d'animaux d'espèce A, immunisés contre des substances albuminoïdes d'espèce B, manifeste à l'égard des albuminoïdes considérées non seulement le pouvoir précipitant bien connu, mais encore une propriété sensibilisatrice : il confère en effet à ces substances le pouvoir d'absorber l'alexine. Les albuminoïdes traitées par l'immunsérum approprié se comportent donc comme le font les globules ou les microbes impressionnés par les sensibilisatrices qui leur conviennent.

2. — Nous avons pu compléter les données de Gengou en montrant que, dans ces conditions, la fixation de l'alexine est opérée exclusivement par les substances albuminoïdes précipitées et non par celles qui restent en solution.

3. — Il importe d'insister sur ce fait qu'une dilution extrêmement étendue de précipitogène (sérum précipitable) dans la

1. LIPSTEIN, *Centralblatt. f. Bakt.*, XXXI, 1902, p. 460.

2. MORGENROTH, *Centralblatt. f. Bakt.*, XXXV, 1904, p. 501.

3. BORDET, *Ces Annales*, XVIII, 1904, p. 617.

4. GENGOU, *Ces Annales*, octobre 1902, t. XVI.

solution physiologique de NaCl peut donner, en présence d'une dose convenable de précipitine, un précipité relativement fort abondant. Pour éviter absolument l'apparition d'un précipité albumineux dans les expériences d'hémolyse, il est donc indispensable de laver avec le plus grand soin, à plusieurs reprises, à la solution physiologique, les globules employés, pour les débarrasser entièrement du sérum ambiant. Celui-ci, en effet, est susceptible de précipiter sous l'influence de l'immunsérum qui doit intervenir dans les expériences d'hémolyse pour sensibiliser les globules.

4. — De nombreux expérimentateurs n'ont pas observé cette précaution avec une minutie suffisante ; il en résulte que lorsqu'ils mélangeaient leurs globules incomplètement lavés (accompagnés en conséquence de traces d'albuminoïdes du sérum) avec les substances hémolytiques (sensibilisatrice et alexine), un précipité prenait naissance, capable de fixer pour son propre compte une fraction plus ou moins notable de l'alexine mise en jeu (fraction qui dès lors ne peut attaquer les globules), capable en d'autres termes de réaliser une véritable déviation de l'alexine et de gêner ainsi l'hémolyse.

5. — La remarque ci-dessus s'applique aux recherches récentes de Sachs ¹ sur le soi-disant pouvoir « anticomplémentaire » des sérum neufs. Pour la discussion de ces recherches nous renvoyons le lecteur à notre mémoire qui paraîtra dans le *Centralblatt*. MM. Pfeiffer et Friedberger ² ont observé de leur côté des faits analogues à ceux qui ont préoccupé M. Sachs, et les réflexions que l'article de ce savant nous a suggérées pourraient, selon toute vraisemblance, concerner également leurs travaux.

* * *

Considérons de plus près les résultats expérimentaux ci-dessus consignés sous les numéros 2 et 3. Nous disons d'une part que les corps albuminoïdes précipités par le sérum actif sont réellement sensibilisés, c'est-à-dire capables d'absorber l'alexine, et d'autre part que des traces de précipitogène suffisent pour constituer, en présence de précipitine, un précipité abon-

1. SACHS, *Deutsche med. Woch.*, 1903, n° 48, p. 705.

2. PFEIFFER ET FRIEDBERGER, *Deutsche med. Woch.*, 1903, n° 4, p. 1, et n° 29, p. 4145.

nant. Mais nous devons compléter cette notion en insistant sur ce fait que la production, aux dépens de ce précipitogène, d'un précipité bien abondant, apte à fixer énergiquement l'alexine, nécessite la mise en œuvre d'un volume relativement considérable de sérum précipitant. L'expérience suivante donne quelques indications sur le rapport qui existe entre la quantité de sérum précipitant, le volume du précipité obtenu et l'intensité de l'absorption de l'alexine. Le précipitogène est du sérum de bœuf, la précipitine étant du sérum (préalablement chauffé à 55°) de lapin immunisé contre le sang de bœuf¹.

Tube 1. — Sérum de bœuf (chauffé à 55°), 0,025 c. c.
 Sérum lapin-bœuf (chauffé à 55°) 0,4 c.c.
 Solution physiologique de NaCl à 0,85 0/0, 4, 9 c. c.

Tube 2.
 Sérum de bœuf..... 0,025 c. c.
 Sérum lapin-bœuf.... 0,6 c. c.
 Solution physiologique. 1,4 c. c.

Tube 3.
 Sérum de bœuf... 0,025 c. c.
 Sérum lapin-bœuf. 2,0 c. c.

Ces trois tubes renferment le même volume de liquide et contiennent tous la même quantité de sérum de bœuf. Ils diffèrent en ce que le sérum précipitant, très abondant dans le tube 3, est partiellement remplacé par de l'eau physiologique dans les tubes 1 et 2. On prépare en même temps trois autres tubes 4, 5 et 6, respectivement identiques aux tubes 1, 2 et 3, sauf qu'ils ne contiennent pas de sérum de bœuf. Au bout d'une demi-heure de séjour à 37°, on constate que le tube 1 ne présente pas de précipité visible; le tube 2 présente un précipité distinct, mais assez faible; dans le tube 3, on trouve un précipité très volumineux; les tubes 4, 5 et 6 ne contiennent, bien entendu, aucun précipité.

On ajoute alors à chaque tube 1/30 de c. c. d'alexine (sérum, recueilli la veille, sur un lapin neuf). Un quart d'heure plus tard, on ajoute 3/10 de c. c. de sang de bœuf sensibilisé, ce dernier étant obtenu par le mélange de 1 partie de sang de bœuf (dont les globules ont été lavés au préalable soigneuse-

1. Pour abrégé, nous désignons ce sérum actif sous le nom de « sérum lapin-bœuf ».

ment à plusieurs reprises à l'eau physiologique¹) avec 5 parties de sérum lapin-bœuf (chauffé au préalable à 55°).

On constate que l'hémolyse s'opère complètement dans les tubes 1, 4, 5 et 6, partiellement dans le tube 2, tandis que les globules restent intacts dans le tube 3. L'alexine était donc restée libre dans les tubes 1, 4, 5, 6, où l'on ne trouvait point de précipité, tandis qu'elle avait été absorbée partiellement dans le tube 2 contenant un précipité modéré, complètement dans le tube 3 qui renfermait un précipité copieux. En d'autres termes, plus il est abondant, plus le précipité nuit à l'hémolyse en s'emparant de l'alexine présente.

On conçoit immédiatement qu'on pourra réaliser cette expérience d'une manière quelque peu différente. On pourrait préparer tout d'abord un liquide contenant à la fois le précipité albuminoïde et les globules sensibilisés, ajouter ensuite l'alexine. Dans ces conditions, on doit s'attendre à ce que ces deux éléments sensibilisés, avides d'alexine, précipité, globules, se disputent cette matière active et qu'en conséquence l'hémolyse sera plus ou moins empêchée, pourra même être entièrement supprimée, si la dose d'alexine présente n'est pas considérable. Pour réaliser ces conditions, introduisons dans un tube A de petites quantités de globules de bœuf lavés au préalable à plusieurs reprises, et de sérum de bœuf ($\frac{1}{40}$ de c. c. de sérum, $\frac{1}{20}$ de c. c. de globules), ajoutons ensuite une très forte dose (2,5 c. c.) de sérum lapin-bœuf (chauffé à 55°). Ce dernier sérum produit naturellement un effet double, il sensibilise les globules, il fait naître un précipité abondant en agissant sur le sérum de bœuf. Quelques instants après, ajoutons de l'alexine de lapin ($\frac{1}{30}$ de c. c.). Aucune hémolyse ne se produit; ce fait est dû à ce que le précipité formé s'est emparé de l'alexine. En effet, dans un tube témoin B préparé en même temps et de même composition que le premier, sauf qu'on n'y a point mis de sérum de bœuf (dans lequel, par conséquent, aucun précipité ne s'est produit), l'hémolyse apparaît bientôt et s'effectue complètement. Au surplus, il suffit, pour faire apparaître l'hémolyse

1. Bien entendu, on pratique ce lavage de telle façon que le sang lavé est aussi riche en globules que le sang défibriné originel. Il représente donc du sang dont le sérum ambiant a été remplacé par un volume équivalent de solution physiologique.

dans le tube A, d'y introduire ultérieurement une dose additionnelle d'alexine.

Mais nous avons fait remarquer que pour obtenir un précipité abondant aux dépens du sérum de bœuf, il faut beaucoup d'immunsérum (sérum lapin-bœuf). On doit prévoir par conséquent que si le tube A n'avait reçu qu'une dose modérée de sérum lapin-bœuf (suffisant à sensibiliser les globules, mais trop faible pour provoquer la formation d'un précipité très abondant), l'hémolyse y aurait apparu. L'expérience vérifie cette prévision. Si dans un tube contenant 1/40 de c. c. de sérum de bœuf et 1/20 de c. c. de globules, on introduit non plus 2,5 c. c. de sérum de lapin-bœuf, mais 2,3 c. c. d'eau physiologique et 0,2 c. c. de ce sérum, puis 1/30 de c. c. d'alexine, l'hémolyse s'opère aussi bien que dans un mélange témoin identique, sauf qu'il ne contient pas de sérum de bœuf.

Mais on conçoit encore que si dans de pareilles expériences on diminuait d'une manière trop exagérée la dose de sérum de lapin-bœuf, l'hémolyse ferait défaut, mais cette fois pour la raison que les globules ne seraient plus suffisamment sensibilisés.

Les tableaux suivants donnent les détails de ce genre d'expériences où l'on fait varier les doses de sérum lapin-bœuf. Les mélanges du tableau A contiennent du sérum de bœuf; dans ceux du tableau B, ce sérum est remplacé par un peu d'eau physiologique; les doses de globules de bœuf et d'alexine de lapin sont constantes dans tous les mélanges.

Tableau A.

Mélanges.	Sérum bœuf 55°	Globules de bœuf.	Sérum lapin-bœuf 55°	Eau physiologique	Alexine de lapin.	Hémolyse
1....	1/40 de c. c.	1/20 de c. c.	1/20 de c. c.	2,45 c. c.	1/30 de c. c.	incomplète.
2....	—	—	1/10 de c. c.	2,4 c. c.	—	complète.
3....	—	—	2/10 de c. c.	2,3 c. c.	—	—
4....	—	—	3/10 de c. c.	2,2 c. c.	—	—
5....	—	—	6/10 de c. c.	1,9 c. c.	—	incomplète.
6....	—	—	1 c. c.	1,5 c. c.	—	faible.
7....	—	—	2 c. c.	0,5 c. c.	—	nulle.
8....	—	—	2,5 c. c.	0 c. c.	—	nulle.

Tableau B.

Mélanges.	Eau physiologique	Globules de bœuf.	Sérum lapin-bœuf 55°	Eau physiologique	Alexine de lapin.	Hémolyse.
1....	1/40 de c. c.	1/20 de c. c.	1/20 de c. c.	2.45 c. c.	1/30 de c. c.	incomplète.
2....	—	—	1/10 de c. c.	2.4 c. c.	—	complète.
3....	—	—	2/10 de c. c.	2.3 c. c.	—	—
4....	—	—	3/10 de c. c.	2.2 c. c.	—	—
5....	—	—	6/10 de c. c.	1.9 c. c.	—	—
6....	—	—	1 c. c.	1.5 c. c.	—	—
7....	—	—	2 c. c.	0.5 c. c.	—	—
8....	—	—	2.5 c. c.	0. c. c.	—	—

Ces expériences mettent donc très nettement en évidence le phénomène de Neisser et de Wechsberg pour ce qui concerne l'hémolyse. On peut les résumer, en effet, en disant que le sang (mélange de sérum et de globules) ne subit l'hémolyse sous l'influence d'une quantité minime d'alexine que si la dose de sensibilisatrice mise en jeu n'est pas trop considérable. Un excès de sensibilisatrice protège les globules, en provoquant une véritable déviation de l'alexine. Mais cette déviation (*Komplementablenkung*) doit être comprise tout autrement que ne le font MM. Neisser et Wechsberg. Il ne s'agit pas d'une absorption de l'alexine par une certaine quantité de sensibilisatrice qui a persisté dans le liquide sans avoir pu satisfaire ses affinités pour l'élément sensible. En réalité, la fixation de l'alexine est opérée par un précipité sensibilisé qui fait avec succès concurrence aux globules pour la possession de cette matière active.

On remarquera qu'on ne pourrait constater le phénomène de Neisser et Wechsberg dans l'hémolyse si l'on employait des globules absolument débarrassés, par un lavage soigneux, du sérum qui les baignait dans le sang défibriné originel.

L'interprétation que nous venons d'exposer pourra-t-elle s'appliquer aussi au phénomène de Neisser et Wechsberg observé dans la bactériolyse? Nous comptons soumettre cette question à de nouvelles recherches. Mais on peut déjà remarquer qu'une culture ou émulsion microbienne contient des élé-

ments qui représentent assez exactement ceux qu'on trouve dans le sang défibriné, les microbes correspondant aux globules, les substances précipitogènes microbiennes (susceptibles, comme Kraus l'a montré, de former des flocons sous l'influence du sérum spécifique antimicrobien) correspondant aux matières albuminoïdes du sérum.

En terminant, je remercie M. Bordet pour le constant intérêt qu'il m'a témoigné au cours de ces recherches.

Origine intestinale de la tuberculose pulmonaire

PAR

A. CALMETTE

ET

C. GUÉRIN

Directeur de l'Institut Pasteur
de Lille

Médecin vétérinaire, chef de
laboratoire à l'Institut Pasteur de Lille

Dans un discours au Congrès de Cassel, le 26 septembre 1903, Von Behring émettait l'opinion que la tuberculose pulmonaire de l'adulte ne se contracte pas par les voies respiratoires, mais qu'elle est d'origine intestinale et résulte presque toujours d'une infection intestinale survenue pendant le jeune âge. Cette affirmation allait à l'encontre des idées généralement admises, et bien peu nombreux furent les médecins qui lui accordèrent quelque créance. Renouvelée l'année suivante à la Société berlinoise de médecine interne¹, elle souleva de la part de cliniciens éminents, tels que B. Fraenkel et Baginsky, des protestations véhémentes.

L'expérimentation seule pouvait trancher le différend.

Déjà, à cette époque, nous avons entrepris d'étudier cette question. Les résultats que nous avons obtenus nous paraissent actuellement assez décisifs pour nous déterminer à les faire connaître.

Nous avons choisi comme sujet d'expériences la *chèvre*, dont la résistance normale à l'infection tuberculeuse est bien connue, et nous nous sommes proposé d'observer chez cet animal, *dans le tout jeune âge et dans l'âge adulte*, les effets de l'ingestion de produits tuberculeux de diverses origines.

I

TUBERCULISATION DES JEUNES CHEVREAUX PAR LE LAIT DE MÈRES INFECTÉES

Nos recherches ont porté tout d'abord sur l'infection naturelle des jeunes chevreaux par le lait de mères dont les mamelles avaient été rendues artificiellement tuberculeuses.

On sait depuis les travaux de Nocard², de Rabieaux³ et de Schröder⁴, qu'il est facile de donner aux chèvres une mammité

1. *Deutsch. med. Woch.*, 4 fév. 1904.

2. Mammité tuberculeuse expérimentale, *Rec. de Méd. vét.*, 1900, p. 721.

3. Tuberculose de la chèvre, *Bull. de la Soc. centr. vét.*, 1900, p. 212.

4. Zum vorkommen der Entertuberkulose bei der Ziege, *Zeitsch. für Fleisch und Milch hyg.*, 1901, t. XI, p. 261.

tuberculeuse en portant directement soit des produits tuberculeux, soit des émulsions de cultures, dans la glande au moyen d'une seringue adaptée à l'orifice d'un tube trayeur.

Par ce procédé, nous avons infecté avec des cultures de tuberculose de diverses origines (*bovine*, *humaine* et *aviaire*) les mamelles de chèvres en état de gestation avancée. Ces animaux avaient été conservés préalablement, pendant plusieurs mois, bien isolés dans nos étables, et reconnus sains à l'épreuve par la tuberculine.

La culture de tuberculose *bovine* employée provenait du laboratoire de Marbourg et nous avait été remise par M. von Behring en octobre 1902. Elle a toujours conservé une très grande virulence pour tous les animaux de laboratoire.

La culture de tuberculose *humaine* a été isolée d'un ganglion du cou chez un enfant de 8 ans. Elle n'a jamais passé par l'organisme d'aucun animal.

La culture de tuberculose *aviaire* provenait du laboratoire de Nocard, à Alfort.

Une seule chèvre reçut dans les deux mamelles du bacille de la *phléole* (Thimothée-bacillus de A. Moeller).

Les animaux ainsi infectés présentèrent des réactions différentes suivant l'origine des diverses tuberculoses. La *T. bovine*, à la dose de 0^{gr},02 de culture fraîche dans chaque mamelle, produit une tuberculisation rapide du pis qui, déjà après 4 ou 5 jours, devient énorme, dur, bosselé et douloureux. L'une de nos chèvres (n° 41) a mis bas le lendemain même de l'infection ; la lactation s'est arrêtée le 5^e jour, et elle a succombé le 43^e. Une autre (n° 52) a mis bas le 8^e jour et a succombé le 57^e jour. Toutes sont mortes en moins de 60 jours avec des symptômes d'intoxication intense (amaigrissement et cachexie). Elles ne présentaient le plus souvent à l'autopsie que des lésions locales considérables, sans extension à aucun autre organe, ni même au groupe des ganglions latéro-aortiques inférieurs. Une seule fois nous avons observé une tuberculose généralisée chez une chèvre qui avait une fistule tuberculeuse sur le trayon droit.

La *T. humaine*, toujours à la dose de 0^{gr},02 dans chaque mamelle, donne lieu à des phénomènes inflammatoires beaucoup moins graves. Les glandes se tuméfient lentement, deviennent

parfois énormes et douloureuses : mais, au bout de 20 à 35 jours, elles se ramollissent peu à peu, la sécrétion lactée s'y rétablit, et bientôt elles diminuent de volume. Les animaux réagissent trois mois après à la tuberculine et leur lait renferme encore des bacilles, mais ils reprennent toutes les apparences de la santé.

Avec le bacille *aviaire*, les accidents sont encore plus bénins. La dose de 0^{gr}.02 n'ayant produit aucun désordre appréciable, nous l'avons portée chez une chèvre à 0^{gr}.25 (n° 55). Les lésions ont pris alors la même apparence qu'après l'infection par le bacille humain. La lactation est restée normale et, très rapidement, tout est rentré dans l'ordre. Deux mois après, la tuberculine ne provoquait aucune réaction. Le lait a contenu des bacilles décelables au microscope jusqu'au 23^e jour.

Quant au bacille de la *phléole*, une dose de 0^{gr}.70 de culture fraîche introduite dans chaque mamelle n'a provoqué aucun trouble apparent de la santé ni de la lactation, bien que le lait examiné au microscope montrât de nombreux bacilles acido-résistants, qui persistèrent jusqu'au 18^e jour. Après 60 jours, l'animal éprouvé à la tuberculine n'a pas réagi.

De ces expériences d'infection mammaire artificielle, on peut déjà conclure :

1^o Que les cultures de *T. bovine*, introduites sans effraction de tissus au moyen d'un tube trayeur dans la mamelle de la chèvre, présentent une extrême virulence et amènent une mort rapide sans extension des lésions au delà de l'organe infecté ;

2^o Que les cultures de *T. humaine*, introduites dans les mêmes conditions, sont peu virulentes et produisent des désordres locaux qui guérissent plus ou moins lentement ;

3^o Que les cultures de *T. aviaire* et celles de pseudo-tuberculose (*B. de la phléole*) sont apparemment inoffensives pour la glande mammaire de la chèvre ;

4^o Enfin, qu'on peut avantageusement utiliser ce mode artificiel d'infection de la mamelle de la chèvre pour diagnostiquer l'origine *bovine* ou *humaine* des bacilles tuberculeux de provenance inconnue.



Les chevreaux nés de chèvres atteintes de mammite tuberculeuse d'origine *bovine*, *humaine*, *aviaire* ou de *pseudo-tuber-*

culose phléolique, ont été maintenus isolés avec leur mère et libres de téter à leur gré.

A. — Dans la série des chevreaux nourris par les mères dont les mamelles étaient infectées de tuberculose *bovine*, l'un a été sacrifié le 45^e jour après la naissance et un second a succombé le 51^e jour.

Le premier est resté chétif, mal développé. Il a l'aspect, le poids et la taille d'un chevreau de 15 jours, le ventre volumineux. Il présente une adénopathie intense de tous les ganglions mésentériques, y compris ceux situés le long de la courbure de l'estomac. Pas de lésion des groupes ganglionnaires plus éloignés ni des poumons. Les ganglions mésentériques sont mous. A la coupe, leur substance corticale seule se montre farcie d'une multitude de petits tubercules remplis de bacilles.

La mère meurt 5 jours après, avec d'énormes lésions exclusivement localisées aux mamelles. Son lait contenait toujours des bacilles en grande abondance, très virulents pour le cobaye.

Le second chevreau, qui a succombé le 51^e jour après sa naissance (14 fév. 1905), a présenté le même arrêt de développement que le précédent. Sa mère, dont le lait fourmillait de bacilles tuberculeux, était morte 27 jours auparavant (18 janvier 1905) et on avait dû le nourrir au biberon, depuis cette date, avec le lait d'une autre chèvre non tuberculeuse.

L'autopsie de ce petit animal montre, comme celle du précédent, une adénopathie mésentérique énorme. Les ganglions apparaissent presque soudés les uns aux autres, formant un cordon d'une longueur de 40 centimètres, gros comme l'index, dur, bosselé. Sur la coupe, cette chaîne est farcie de tubercules petits, durs, surtout nombreux dans la couche corticale. *Quelques-uns sont caséifiés.*

Les ganglions latéro-aortiques sous et sus-diaphragmatiques sont normaux. Il en est de même des ganglions péribronchiques et rétropharyngiens.

Les poumons sont farcis de tubercules miliaires très jeunes, translucides, contenant des bacilles.

Ce chevreau, après avoir ingéré pendant 37 jours depuis sa naissance le lait infectant provenant d'une mère atteinte de mammite tuberculeuse d'origine *bovine*, a donc fait de la tuber-

culose miliaire aiguë du poulmon consécutive à une adénopathie mésentérique primitive.

*
* *

B. — Dans la série de deux chevreaux nés de mères dont la mamelle a été infectée par des cultures de *tuberculose humaine*, l'un est sacrifié 45 jours après la naissance et est resté constamment avec sa mère dont le lait renferme de nombreux bacilles; l'autre est séparé de sa mère le 45^e jour et n'est sacrifié qu'à l'âge de 3 mois et 22 jours.

L'autopsie du premier montre des lésions d'adénopathie mésentérique : les ganglions sont volumineux et durs. Sur la coupe, on voit la couche corticale épaissie et, au microscope, les follicules sont remplacés par des amas de cellules dégénérées, infiltrées de calcaire et entourées de tissu fibreux. Quelques tubercules renferment de rares bacilles.

Deux cobayes inoculés avec le produit de broyage d'un des plus gros ganglions sont restés bien portants pendant quatre mois. On les a sacrifiés : ils ne présentent aucune lésion.

Les autres organes du chevreau sont sains. Il n'y a aucun tubercule dans les poulmons; les ganglions rétro-pharyngiens et trachéo-bronchiques sont normaux.

Le deuxième chevreau, sacrifié 112 jours après la naissance, et qui a absorbé pendant 45 jours du lait contenant des bacilles tuberculeux d'origine humaine, était resté chétif et malingre. Il avait depuis quelques semaines le ventre ballonné et de la diarrhée.

A l'autopsie, on trouve la chaîne ganglionnaire mésentérique beaucoup moins volumineuse que chez le précédent, mais quelques ganglions isolés, très gros, présentent des foyers de ramollissement. Le pus qu'ils renferment, examiné au microscope, ne montre pas de bacilles. Inoculé à des cobayes, ceux-ci restent indemnes. Les poulmons, les ganglions péri-bronchiques et les autres organes sont parfaitement sains.

*
* *

C. — Deux chèvres dont les mamelles ont été infectées avec du bacille *aviaire* ont donné naissance chacune à un chevreau. Leur lait, 45 jours après l'accouchement, ne renferme plus que de rares bacilles.

L'un des petits, cependant très vigoureux, est sevré 45 jours

après sa naissance. Il présente à ce moment une déviation très accusée des membres antérieurs, à partir du genou. Les articulations ne sont pas douloureuses. On le sacrifie à l'âge de trois mois et demi. A l'autopsie, on trouve une adénopathie mésentérique énorme, telle que nous ne l'avions encore jamais observée. Pas de tubercules, mais la couche corticale des ganglions est transformée en une masse fibreuse dense, très épaisse. Les coupes ne montrent aucun bacille et l'inoculation aux cobayes laisse ceux-ci indemnes. Les poumons, les ganglions de la cage thoracique et les autres organes sont sains.

Le second chevreau, né le 29 mars 1905, présente à partir du 8 mai une boiterie très accusée du membre antérieur gauche. Le genou de ce côté augmente bientôt de volume au point de gêner la marche, mais il paraît peu douloureux. L'animal reste gai et s'alimente bien. On le sacrifie le 13 mai, soit 45 jours après sa naissance. A l'autopsie on trouve les ganglions mésentériques volumineux et durs. A la coupe, on constate que la couche corticale est épaissie, et on voit quelques bacilles tuberculeux épars, sans formation de tubercules, au milieu où à côté d'amas de leucocytes polynucléaires.

Le genou gauche, soigneusement disséqué, présente des lésions de tumeur blanche. L'articulation est entourée d'une coque fibreuse très dure à couper, et sur les plans articulaires s'étale un magma fibrineux blanchâtre, contenant une grande quantité de leucocytes dans lesquels on ne retrouve pas de bacilles colorables ni aucun autre microbe.

*
*
*

D. — Deux chevreaux nés d'une mère dont les mamelles ont reçu, 4 jours avant l'accouchement, une culture de *pseudo-tuberculose phléolique* (0^{gr}.70 dans chaque mamelle), absorbent dès leur naissance un lait qui renferme en très grande abondance des bacilles de la phléole. Ceux-ci végètent certainement dans la mamelle, à en juger par leur nombre : ils sont accompagnés dans le lait d'une masse de leucocytes polynucléaires. Les bacilles disparaissent 15 jours après le début de la lactation.

Des cobayes inoculés avec 0 c.c. 5 de ce lait meurent deux mois après, cachectiques, avec de petits abcès au point d'inoculation, mais sans lésions viscérales autres que de la péritonite adhésive.

Les deux chevreaux se développent normalement. L'un est sacrifié à 45 jours. A l'autopsie, on trouve la chaîne ganglionnaire mésentérique très volumineuse. Les ganglions gros, mous, ne présentent à la coupe aucune formation tuberculeuse, ni épaissement de la couche corticale. Il sont pleins de leucocytes parmi lesquels on ne voit aucun bacille colorable.

Les autres organes et le système ganglionnaire intra-thoracique sont parfaitement sains.

*
* *

Ces expériences montrent que les jeunes chevreaux nourris par des mères artificiellement infectées dans les mamelles avec des cultures de *Tub. bovine*, *humaine*, *aviaire* ou avec des bacilles pseudo-tuberculeux du type *phléole*, réagissent violemment contre l'infection intestinale par leurs ganglions mésentériques. Dans tous les cas, même lorsqu'il s'agit de bacilles pseudo-tuberculeux, on leur trouve des lésions d'adénopathie mésentérique : mais, seule, l'infection par les bacilles *bovins* et *humains* entraîne la formation de tubercules dans les ganglions.

Avec le bacille *bovin*, l'infection, beaucoup plus grave, aboutit très vite à la caséification et se propage bientôt aux poumons. Avec le bacille *humain*, les lésions tendent très vite à se guérir sur place par calcification et sclérose fibreuse des follicules ganglionnaires infectés.

Avec le bacille *aviaire* et la *phléole*, la réaction défensive des ganglions est suffisamment efficace pour empêcher les microbes de franchir cette barrière : ils sont le plus souvent détruits sur place par les leucocytes. Toutefois, le bacille aviaire s'est montré capable de produire à distance, dans les articulations, des lésions tout à fait semblables aux *tumeurs blanches* des enfants.

II

TUBERCULISATION DES JEUNES CHEVREAUX PAR L'INGESTION DE CULTURES TUBERCULEUSES

Après avoir provoqué chez les jeunes chevreaux l'infection tuberculeuse *naturelle* en les faisant nourrir par leurs mères dont les mamelles ont été artificiellement infectées, nous avons réalisé chez d'autres jeunes chevreaux, nés de mères saines, l'infection directe du tube digestif en introduisant dans le

rumen, à l'aide de la sonde œsophagienne, des quantités mesurées de cultures des diverses origines susmentionnées.

La sonde œsophagienne dont nous faisons usage est un tube de caoutchouc identique à celui que l'on emploie pour le lavage de l'estomac chez l'homme (tube Fauchier), mais avec un seul orifice terminal circulaire. L'instrument, stérilisé à l'eau bouillante, était poussé doucement dans le pharynx, les mâchoires de l'animal étant maintenues écartées par les mains d'un aide. On avait préalablement mesuré la longueur du tube qu'il était nécessaire d'introduire chez les jeunes chevreaux et chez les chèvres adultes, pour arriver jusqu'au *rumen*, et on s'assurait chaque fois que la sonde n'avait pas fait fausse route et que l'animal respirait librement.

À l'aide d'un petit entonnoir en verre fixé sur le pavillon de la sonde, on versait ensuite l'émulsion très diluée de bacilles tuberculeux. En retirant lentement le tube, celui-ci s'essuyait d'une manière parfaite sur les parois de l'œsophage et aucune parcelle de liquide infectant ne restait à sa surface. Cette technique nous permettait d'éviter tout effort de vomissement et de toux.

Nos expériences ont porté sur trois chevreaux pour la *Tub. bovine*, deux pour la *Tub. humaine*, un pour l'*aviaire* et deux pour la *phléole*.

*
* *

A. — *Tuberculose bovine. Chevreau, n° 144*. Né le 12 avril 1905, ingère à la sonde, les 3, 4, 5 et 6 juin, chaque jour 0^{gr},05 de *Tub. bovine* (culture sur pomme de terre) finement émulsionnée dans 10 c.c. d'eau stérile. Il est sacrifié le 10 juillet, 34 jours après le dernier repas infectant.

Les ganglions mésentériques sont volumineux; leur couche corticale présente des petits tubercules blancs, superficiels, dont le centre est caséeux. Le foie, la rate, les reins sont normaux. Les deux poumons sont criblés de tubercules soudés les uns aux autres par des zones de tissu hépatisé. Les ganglions péri-bronchiques sont énormes et remplis d'amas tuberculeux. Les rétro-pharyngiens ne sont pas augmentés de volume.

Chevreaux n°s 143 et 160, nés le 4 avril 1905, reçoivent dans l'estomac, avec la sonde œsophagienne, l'un (n° 143) deux doses successives (9 et 10 avril) de 0^{gr},05 de *T. bovine* fraîche,

finement triturée dans 10 c. c. d'eau; l'autre (n° 160) 4 doses semblables (9, 10, 11 et 12 avril).

Le 6 mai suivant on constate que les 2 animaux paraissent malades. Leur croissance s'est arrêtée; ils sont tristes et mangent peu.

Le 24 mai, le n° 143, est sacrifié, 45 jours après le dernier repas infectant. On trouve les ganglions mésentériques très volumineux, mous, avec de petits tubercules superficiels remplis de bacilles. Les autres organes sont sains. Les poumons ne présentent aucun tubercule.

Le n° 160, qui a été conservé, ne se développe pas. Il maigrit et reste triste. A partir du 20 juin, on s'aperçoit qu'il tousse. Le 26, on le trouve mort. L'autopsie montre la chaîne des ganglions mésentériques très volumineux. La surface des ganglions est semée des petits tubercules caséux dont le pus est rempli de bacilles. Les autres groupes ganglionnaires de la cavité abdominale, le foie et la rate ne présentent aucune lésion.

Les deux poumons sont farcis de tubercules, les uns déjà gros comme des pois, d'autres, en plus grand nombre, à des stades plus jeunes. Le lobe inférieur du poumon droit forme un vaste bloc adhérent à la plèvre pariétale. Les ganglions péri-bronchiques et ceux du médiastin postérieur sont énormes et remplis de tubercules caséux.

*
* *

B. — *Tuberculose humaine*. Deux chevreaux, nés le 14 avril 1905 (nos 145 et 187), reçoivent, à la sonde œsophagienne, l'un (145), deux doses successives de 0^{gr}.05 de *Tub. humaine* fraîche, les 17 et 18 avril; l'autre (187), 4 doses de la même culture, les 17, 18, 19 et 20 avril.

Leur santé et leur croissance restent normales. Ils ne paraissent pas malades. 45 jours après, les 3, 4, 5 et 6 juin, on leur fait ingérer à la sonde quatre doses successives de 0^{gr}.05 de *Tub. bovine* fraîche.

Quelques jours après, on constate que leur état général devient mauvais. Ils ne grandissent plus. A partir du 10 juillet, le 187 commence à tousser. On les sacrifie le 12 juillet.

Le n° 145 présente une adénopathie mésentérique peu développée. Quelques ganglions seulement ont de petits tubercules

dans l'épaisseur de leur couche corticale. Le foie, la rate et les autres ganglions abdominaux sont sains. Les poumons renferment de nombreux ilots de tubercules, les uns très petits, translucides, d'autres volumineux et caséifiés. Les ganglions médiastinaux postérieurs et péribronchiques sont énormes. Les rétro-pharyngiens commencent à se tuberculiser.

Le n° 187 a les ganglions mésentériques beaucoup plus tuméfiés, avec des foyers de tubercules caséux de la grosseur d'un pois. Le foie et la rate sont indemnes. Les poumons sont parsemés de gros tubercules isolés, avec des zones d'hépatisation commençante. Les ganglions du médiastin postérieur sont gonflés et durs, tandis que les péri-bronchiques et les rétro-pharyngiens restent normaux.

*
* *

C. — *Tuberculose aviaire. Un chevreau* (n° 107), né le 18 avril 1905, ingère les 19, 26, 27 avril et les 4, 5 et 6 mai, à la sonde œsophagienne, chaque fois 0^{gr}.05 de bacilles aviaires. Sa santé ne paraît nullement troublée dans la suite.

65 jours après, comme il reste parfaitement bien portant, on lui fait ingérer quatre doses successives de 0^{gr}.05 de bacilles *bovins*.

45 jours plus tard, l'amaigrissement commence à se manifester. Le 10 septembre, il est encore vivant, mais souffreteux, tremblant et triste.

*
* *

D. — *Pseudo-tuberculose phléole. Deux chevreaux* (nos 144 et 149), nés le 27 avril 1905, ingèrent à la sonde, le lendemain de leur naissance et les 5, 6, 15 et 17 mai suivants, chaque fois, 0^{gr}.05 de culture fraîche de phléole. Ils restent en parfaite santé.

Le 149 est sacrifié le 12 juillet. On trouve le chapelet ganglionnaire mésentérique considérablement augmenté de volume. Les ganglions ne forment plus qu'un énorme cordon. Certains atteignent la grosseur d'une noisette. Sur les coupes, on voit dans la zone corticale des ilots blancs scléreux. Pas de bacilles colorables. L'inoculation de l'un de ces ganglions, broyé, dans le péritoine de 4 cobayes, laisse les animaux indemnes. Le foie. La rate, les poumons et les ganglions thoraciques ne présentent aucune lésion.

Le chevreau 144, qui a ingéré, les 5, 6, 15, 16 et 17 mai, 0^{gr},05 de culture de phléole, reçoit à la sonde, les 13, 14, 15 et 16 juin, 0^{gr},05 centigr de *Tub. bovine* fraîche. Le 9 juillet suivant il se met à maigrir et à tousser. On le sacrifie le 10. Les ganglions mésentériques sont peu volumineux, mais ils montrent dans leur couche corticale un assez grand nombre de petits tubercules caséeux. Les autres organes de l'abdomen sont sains.

En revanche, les poumons apparaissent farcis de tubercules et presque entièrement hépatisés. Les ganglions du médiastin postérieur sont énormes; les péribronchiques et rétropharyngiens encore intacts.

Un fragment de poumon, trituré, est inoculé sous la peau de 2 cobayes qui meurent en 45 jours de tuberculose généralisée.

*
* * *

Il résulte de ces expériences :

1^o Que l'ingestion d'une faible quantité de bacilles tuberculeux d'origine *bovine* suffit à donner aux jeunes chevreaux une adénopathie mésentérique grave, avec formation de tubercules qui évoluent rapidement vers la caséification. Aussitôt que celle-ci commence à se produire, les lésions tuberculeuses apparaissent dans les poumons, puis dans les ganglions médiastinaux postérieurs, puis dans les ganglions péribronchiques. La tuberculisation pulmonaire ne survient que *secondairement*, alors que les ganglions mésentériques ne suffisent plus à retenir les bacilles tuberculeux et à les empêcher d'être entraînés dans la circulation lymphatique;

2^o Que l'ingestion d'une faible quantité de bacilles tuberculeux d'origine *humaine* paraît inoffensive pour les jeunes chevreaux, mais ne suffit pas à les vacciner contre les effets de l'ingestion ultérieure de bacilles *bovins*;

3^o Que l'ingestion de bacilles tuberculeux *aviaires* et de pseudo-tuberculeux *phléole* est également inoffensive, et seulement capable de produire une adénopathie mésentérique qui n'est que le résultat de la mise en œuvre des moyens normaux de défense de l'organisme contre les infections dérivées de l'intestin. Mais l'ingestion répétée de ces bacilles est incapable de donner aux animaux jeunes la moindre résistance à l'égard de la

tuberculose *bovine* ultérieurement absorbée par le tube digestif.

Elles démontrent, en outre, que, comme l'affirme Von Behring pour les bovidés, la tuberculose pulmonaire évoluant chez les jeunes chevreaux, dans toutes les circonstances où nous l'avons constatée, est sûrement d'*origine intestinale*.

III

TUBERCULISATION PULMONAIRE DES CHÈVRES ADULTES PAR INGESTION DE PRODUITS TUBERCULEUX

Beaucoup d'expérimentateurs ont déjà constaté que le bœuf, le porc, le chien, le chat, le lapin, le cobaye et le singe peuvent être infectés par la voie intestinale avec des produits tuberculeux ou avec des cultures d'origine bovine ou humaine.

Dès 1868, Chauveau écrivait que « le tube digestif constitue, chez l'homme comme dans l'espèce bovine, une voie de contagion qui est des mieux disposées pour la propagation de la tuberculose et qui peut être bien plus souvent en jeu que la voie pulmonaire¹. »

D'autre part, Colin ne parvenait pas à obtenir l'infection en faisant ingérer au bœuf des fragments de tissus virulents. Et plus récemment, von Hanseman² affirmait que jusqu'à présent, chez l'homme, il n'a pas été observé de cas authentiques d'infection par la voie intestinale qui aient donné naissance à la tuberculose pulmonaire.

Enfin Cornet³ et Lubarsch⁴ pensent que, dans l'immense majorité des cas, l'infection pulmonaire primitive est évidente.

En ce qui concerne la chèvre, Moeller avait montré⁵ que les animaux de cette espèce peuvent absorber impunément, avec leurs aliments, de grandes quantités de crachats tuberculeux humains riches en bacilles.

Dans une première expérience faite au mois de juin 1904, nous avons nous-même fait absorber à 4 chèvres adultes, préalablement tuberculinées et reconnues saines, une grande quantité de bacilles d'origine bovine (20 grammes de bacilles frais

1. *Bull. Acad. de méd.*, XXXIII, et *Rec. de méd. vétér.* 1869, p. 202.

2. *Berl. Klin. Woch.*, nos 7 et 8, 16 et 23 fév. 1903.

3. *Münch. Med. Woch.* 15 mars 1904, p. 474-480.

4. *Fortschritte der Medizin*, 10 juin 1904.

5. *Deutsch. med. Woch.*, 1902, n° 40, p. 7-8.

provenant de voiles de 5 semaines sur bouillon glycérimé) étalés en sandwich entre 2 couches minces de pain.

Deux mois après, ces animaux soumis à l'épreuve de la tuberculine ne donnèrent aucune réaction. Sacrifiés en octobre, ils ne présentèrent aucune lésion tuberculeuse.

Nous trouvions, dans ce fait, une confirmation éclatante de la thèse de Von Behring et nous pensions, avec cet éminent savant, que les lésions tuberculeuses que l'on observe chez les animaux adultes ne sont autre chose que le *résultat de l'évolution tardive de lésions contractées dans le jeune âge et dérivant d'une infection intestinale ancienne*.

On verra par la suite que nos expériences nous obligent à condamner cette opinion.

*
* *
*

Au lieu de faire ingérer aux chèvres adultes des amas de bacilles tuberculeux, tels qu'ils sont fournis par les milieux de culture liquides et tassés entre deux tranches de pain, nous avons préparé, par trituration au mortier d'agate, des émulsions fines de bacilles et nous avons introduit directement celles-ci dans le *rumen* à l'aide de la sonde œsophagienne.

En opérant dans ces conditions avec des cultures d'origine bovine, les caprins adultes deviennent sûrement tuberculeux et, au lieu de manifester des lésions ganglionnaires mésentériques semblables à celles que l'on observe chez les animaux jeunes, on constate *toujours l'apparition rapide de lésions tuberculeuses pulmonaires*. Les bacilles ne laissent presque aucune trace de leur passage à travers le système lymphatique de l'intestin.

Voici le résumé de quelques-unes de nos expériences :

1. — Un bouc (n° 10 bis) âgé de 2 ans, préalablement tuberculiné sans réaction, ingère à la sonde, les 2, 3, 4 et 5 mai 1905, 4 doses successives de 0^{gr},05 de tuberculose bovine fraîche triturée et diluée dans 10 c.c. d'eau stérile.

Le 25 mai il paraît triste et souffreteux. Le 3 juin il a maigri notablement et commence à tousser. Sa température s'élève et oscille entre 39°,8 et 40°,5. Le 6 juillet il réagit violemment à la tuberculine (41°,2). La toux est devenue très fréquente.

Le 7 juillet, 65 jours après le dernier repas infectant, l'animal est sacrifié. Les ganglions mésentériques présentent

un volume normal. On n'y aperçoit aucune lésion apparente. Cependant, les coupes de ces ganglions montrent quelques petits tubercules avec un noyau calcaire au centre, sans bacilles colorables. L'inoculation à 4 cobayes d'un de ces ganglions broyé, les rend tous tuberculeux.

Il n'y a pas de lésions visibles des viscères abdominaux ni d'ulcérations sur la muqueuse de l'intestin.

A l'ouverture de la cavité thoracique, on trouve les poumons farcis de tubercules à tous les degrés d'évolution, et d'énormes cavernes pleines de pus riche en bacilles.

II. — Un bouc (n° 15) âgé de 3 ans, préalablement tuberculiné sans réaction, ingère à la sonde, les 11, 12, 13 et 14 juillet 1905, 4 doses successives de 0^{gr}.05 de tuberculose *bovine* fraîche finement triturée dans 10 c. c. d'eau stérile.

Sacrifié 50 jours après, le 4 septembre, on trouve la chaîne ganglionnaire mésentérique très légèrement tuméfiée. Les coupes de ganglions montrent dans la couche corticale quelques petits tubercules dont le centre est caséifié et contenant de nombreux bacilles. Les viscères abdominaux sont parfaitement sains.

Les deux poumons renferment une trentaine de tubercules, gros comme un grain de chènevis, disséminés à la surface, sous la plèvre. Les ganglions médiastinaux, trachéo-bronchiques et rétro-pharyngiens sont tout à fait indemnes.

III. — Une chèvre (n° 16), âgée de 5 ans, ingère, dans les mêmes conditions que le précédent animal, 4 doses de 0^{gr}.05 de *tub. bovine*. Sacrifiée 50 jours après, on constate une très légère tuméfaction de quelques ganglions mésentériques. Les plus volumineux montrent sur les coupes d'assez nombreux petits tubercules riches en bacilles. Pas de lésions des viscères abdominaux. Les deux poumons sont le siège d'une éruption tuberculeuse récente. On compte, exclusivement à la surface du parenchyme, contre la plèvre, une cinquantaine de petits tubercules dont le centre commence déjà à se caséifier. Les ganglions médiastinaux, trachéo-bronchiques et rétro-pharyngiens sont absolument sains.

*
* * *

Que conclure de ces faits, sinon que les animaux *adultes* peuvent très facilement contracter la tuberculose par le tube

digestif, lorsqu'ils ingèrent des bacilles tuberculeux virulents, disséminés dans un liquide, et que les bacilles, traversant la muqueuse intestinale, *sans y produire de lésions*, avec les matériaux constituant du chyle, ne sont que très imparfaitement retenus par les ganglions mésentériques dont la texture diffère beaucoup de celle que l'on observe chez les animaux *jeunes*.

Les ganglions de ces derniers montrent les follicules et les cordons folliculaires pressés les uns contre les autres et ne laissant aucun vide dans les intervalles des vaisseaux sanguins. La portion caverneuse avoisinant le hile est très réduite : les travées sont bourrées de cellules lymphatiques.

Chez l'adulte, au contraire, ainsi que nous avons pu l'observer constamment par la comparaison de nos coupes, la couche corticale montre les follicules plus espacés, séparés par des cloisons fibreuses, et la portion caverneuse occupe une étendue beaucoup plus grande. En outre, les travées de celles-ci sont lâches, distendues, et on y trouve en grand nombre des vacuoles et de véritables canaux notablement plus larges que les cellules lymphatiques qu'ils renferment.

Quand on réfléchit à ces différences de structure qui se retrouvent également dans les ganglions péribronchiques et dans ceux du médiastin, on comprend que la lymphe apportée aux ganglions par les canaux afférents jusque dans la couche folliculaire, circule plus lentement chez le jeune animal ou chez l'enfant, s'y filtre mieux et s'y débarrasse par suite plus sûrement des bacilles tuberculeux ou des autres microbes qu'elle peut contenir ¹.

Tandis que les ganglions de l'adulte, aux alvéoles plus lâches, ne constituent qu'un filtre imparfait, rempli de fissures, par où les bacilles sont facilement entraînés vers le hile jusqu'aux canaux efférents et, de là, dans la circulation lymphatique ².

1. C. Weigert, en étudiant comparativement les lésions du système lymphatique chez les enfants et chez les adultes, avait déjà formulé cette conclusion que, chez les enfants, le bacille tuberculeux pénètre beaucoup plus facilement dans les lymphatiques de la muqueuse intestinale que chez les adultes. Le même phénomène s'observe également pour le système lymphatique des bronches, des poumons, de la cavité buccale et probablement de la peau. (WEIGERT, *Deutsch. med. Woch.*, n° 41, 8 octobre 1903, p. 735.)

2. On sait que beaucoup de microbes passent avec une grande facilité à tra-

Les bacilles tuberculeux qui ont pénétré avec le chyle dans les chylifères de l'intestin franchissent donc très facilement chez l'adulte la barrière ganglionnaire mésentérique, dans les leucocytes polynucléaires qui les ont déjà englobés. Ils sont alors charriés par la lymphe jusque dans le canal thoracique, puis dans la veine sous-clavière gauche, puis dans le cœur droit, d'où ils sont lancés par l'artère pulmonaire dans le réseau capillaire du poumon. Celui-ci, enserré dans un lacis conjonctif extrêmement dense, les arrête comme une bougie filtrante retient les microbes, et les granulations tuberculeuses se constituent alors suivant le mécanisme si bien étudié et décrit par A. Borrel en 1893¹.

Dans le jeune âge, lorsque les bacilles tuberculeux ingérés et arrêtés par les ganglions mésentériques sont très nombreux ou très virulents, et que les tubercules formés dans la couche folliculaire des ganglions se caséifient, déversant leurs bacilles dans les canaux efférents, les microbes véhiculés par la lymphe, puis par le sang veineux, se dispersent dans le poumon ou dans d'autres organes : ils sont, à cette époque de la vie, moins facilement arrêtés par les capillaires lâches du poumon que par ceux des organes dont le tissu conjonctif est alors plus dense. tel que celui qui tapisse les articulations, les séreuses et principalement les méninges. Aussi les localisations méningées, osseuses ou articulaires sont-elles infiniment plus fréquentes chez les enfants que chez les adultes.

Dans tous les cas, chez l'enfant comme chez l'adulte, la rupture des tubercules caséifiés détermine la libération de bacilles qui sont expulsés au dehors (avec les crachats par exemple dans les tuberculoses pulmonaires ouvertes) ou qui, englobés par de nouveaux leucocytes et charriés par les lymphatiques environnants, vont s'arrêter dans les ganglions voisins vers la muqueuse intestinale des jeunes animaux à la mamelle : Römer et V. Behring ont montré qu'il en est de même des toxines et antitoxines. Nous-mêmes avons constaté que le venin de cobra ingéré traverse aisément l'épithélium intestinal et tue les jeunes animaux, alors que les animaux adultes peuvent en absorber des doses plusieurs fois mortelles sans accidents.

Rappelons à ce sujet que V. Behring espère obtenir l'immunité contre la tuberculose en faisant absorber aux jeunes enfants soit du lait provenant de vaches vaccinées, soit des bacilles modifiés ou atténués dans leur virulence. (*Deutsch. med. Woch.* n° 39, 24 sept. 1903, p. 689 697).

1. *Annales de l'Institut Pasteur*, 1893, p. 593.

(adénopathie trachéo-bronchique de l'enfant) ou traversent ceux-ci pour rentrer par le canal thoracique et le cœur droit, qui les renvoie aux capillaires du poumon avec le sang à hématiser. Ce processus nous est apparu très évident chez plusieurs de nos chèvres adultes, infectées à la sonde œsophagienne, en particulier chez notre bouc de 2 ans n° 10 bis.

Ainsi s'expliquent les *éruptions successives de tubercules* qui apparaissent toujours chez les sujets porteurs de lésions caséifiées. Il suffit d'examiner les poumons d'un tuberculeux à cavernes pour constater que le parenchyme pulmonaire porte, à sa surface d'abord, puis dans sa masse, une foule d'îlots de tubercules à tous les stades de développement. Chacun de ces stades correspond, sans nul doute, à une réinfection produite soit par le déversement d'une nouvelle quantité de bacilles par le canal thoracique dans le torrent circulatoire veineux, soit par une réinfection intestinale occasionnée par la déglutition de crachats bacillifères.



CONCLUSIONS

Ces considérations appuyées sur les faits que nous avons décrits et sur d'autres, relatifs à l'anthraxose expérimentale par les voies digestives (que l'un de nous fait étudier actuellement dans son laboratoire), nous amènent à conclure que, dans l'immense majorité des cas, la tuberculose pulmonaire ne se contracte pas par *inhalation*, mais bien par *ingestion* de poussières ou de produits bacillifères, et qu'elle a pour origine, comme le pense V. Behring, la pénétration de bacilles tuberculeux virulents par le tube digestif, de même que la morve chez le cheval (dans les cas d'inoculation directe sous-cutanée) a toujours pour cause l'absorption du virus morveux par l'intestin.

Elles nous obligent, par contre, à rejeter cette autre affirmation de Von Behring, que la tuberculose de l'adulte résulte de l'évolution tardive d'une infection intestinale contractée dans l'enfance.

Nous pensons avoir démontré au contraire, au moins en ce qui concerne l'espèce animale sur laquelle nous avons expé-

rimenté, *que les adultes prennent plus facilement la tuberculose pulmonaire par l'intestin que les jeunes*, et que ces derniers sont mieux protégés par leur système ganglionnaire que les adultes contre la propagation de l'infection tuberculeuse à d'autres organes, particulièrement aux poumons.

Une conclusion pratique d'une extrême importance nous paraît devoir être dégagée de ce qui précède :

Puisque, chez l'adulte, l'introduction des bacilles provenant du tube digestif s'effectue avec la plus grande facilité dans la circulation lymphatique du mésentère, sans que les intestins soient lésés et sans que les ganglions mésentériques leur opposent une barrière efficace, il est évident que les malades atteints de tuberculose pulmonaire ouverte, qui avalent leurs crachats bacillifères, se réinfectent constamment. Ces réinfections successives produisent à leur tour de nouvelles éruptions de tubercules dans les portions de poumon encore indemnes.

Il est donc essentiel :

1^o De surveiller avec la plus grande attention, par des examens bactériologiques fréquemment répétés, le moment où un malade, présentant une lésion de tuberculose pulmonaire à son début, commence à évacuer des bacilles ;

2^o *D'apprendre au tuberculeux à expectorer ses crachats et à ne jamais les avaler.*

On devra, par suite, exiger des malades qu'ils se rincent soigneusement la bouche avec de l'eau bouillie ou filtrée avant chacun de leurs repas et même, autant que possible, après chaque expectoration.

Ces notions ne bouleversent en rien d'ailleurs les règles d'hygiène générale qui régissent la prophylaxie et la cure de la tuberculose. Elles montrent seulement que le rôle de l'inhalation des poussières dans la propagation de cette maladie a été manifestement exagéré *et que ces poussières sont infectantes, non parce qu'on les respire, mais parce qu'on les déglutit.*

De la genèse des lésions pulmonaires DANS LA TUBERCULOSE

PAR M. H. VALLÉE.

Professeur à l'École nationale vétérinaire d'Alfort.

Communication faite au Congrès international de la Tuberculose. (Section de l'enfance, 3 octobre 1905.)

Dans une note préliminaire, présentée à la Société de Biologie le 1^{er} avril dernier, nous avons fait connaître le résultat d'expériences poursuivies en 1903 et 1904 sur la pathogénie de la tuberculose, notamment sur l'importance, encore discutée, du rôle des voies digestives dans la production de la tuberculose pulmonaire.

Nous écrivions alors que « la prédominance des lésions pulmonaires chez un sujet porteur d'altérations, même très discrètes, de l'appareil digestif, n'autorise point à admettre que l'infection n'a pas été contractée par les voies digestives » ¹.

C'est qu'il est incontestable, en effet, que chez toutes les espèces animales le parenchyme pulmonaire constitue le terrain de choix pour l'évolution naturelle de la tuberculose.

En ce qui concerne la maladie bovine seulement, une statistique portant sur plus de 43.000 animaux établit nettement la plus grande fréquence de l'envahissement des poumons (75 0/0 des cas de tuberculose localisée) sur celui du foie, par exemple (28 0/0 seulement).

Dans les cas de tuberculose généralisée même, le foie est indemne dans 17 0/0 des cas, tandis que le poumon est constamment atteint.

Chez les veaux de boucherie nourris exclusivement au lait et reconnus tuberculeux à l'abattoir on note très souvent, ainsi que l'a signalé notre confrère et ami Césari, « des lésions excessivement développées des ganglions médiastinaux et bronchiques, coïncidant avec des altérations très peu accusées des ganglions mésentériques » ².

1. Quelques semaines plus tard, WELEMINSKI faisait connaître les résultats d'expériences analogues. *Berlin. Klin. Wochenschr.* 1905, n° 17, 12 avril 1905.

2. CÉSARI, *Revue générale de Médec. vétérinaire*, n° 44, 15 octobre 1904.

Poursuivant des expériences chez le jeune veau, dans le but de renouveler les constatations du professeur von Behring sur l'extrême sensibilité des jeunes sujets à l'infection par les voies digestives, nous avons observé, dans tous les cas, chez les sujets infectés par ce mode, une prédominance très marquée des lésions des ganglions bronchiques et médiastinaux sur celles des ganglions mésentériques parfois impossibles à déceler.

Nous avons été conduit ainsi à rechercher quel est le mode d'infection qui réalise le plus sûrement les altérations des ganglions bronchiques que l'on rencontre si souvent chez les sujets tuberculeux.

Ces recherches ont été poursuivies chez le veau qui, par son format et par l'aptitude qu'il possède de donner très vite des lésions caséuses ou calcaires, constitue l'animal de choix pour de telles expériences.

Les animaux ont été placés dans les conditions les plus propres à éviter toute contamination accidentelle; il ont été, préalablement à chaque intervention, soumis à une injection révélatrice de tuberculine, dans le but de s'assurer qu'ils étaient indemnes de tuberculose.

Nous avons utilisé dans la plupart de nos expériences un bacille bovin isolé d'un lait tuberculeux il y a plus de dix ans, par notre si regretté maître Nocard. Ce bacille, qui tue le jeune veau par inoculation intraveineuse à la dose de 2 milligrammes, n'a jamais varié d'activité.

I

L'infection par les voies respiratoires, que l'on considère aujourd'hui comme la plus propre à réaliser les lésions des ganglions annexes du poumon, a tout d'abord été mise en œuvre.

Il paraît indiqué d'opérer en premier lieu une infection directe de la muqueuse respiratoire par *inoculation intra-trachéale*.

Dans ce but, 2 jeunes veaux, indemnes de tuberculose, reçoivent dans la trachée, chacun 10 milligrammes de bacilles bovins provenant d'une jeune culture sur pomme de terre glycérinée. Six mois après, les deux animaux, dont la croissance a été normale, sont sacrifiés : tous deux présentent à l'autopsie un

foyer tuberculeux au point de pénétration de l'aiguille dans la trachée et, au total, une dizaine de végétations tuberculeuses sur la plèvre viscérale.

Le poulmon est indemne ainsi que les ganglions bronchiques et médiastinaux.

Jadis Nocard et Rossignol opérant dans des conditions identiques, chez une vache adulte, n'obtinrent pas de meilleurs résultats. « Il est remarquable, écrivirent-ils, de voir les bronches et les poulmons indemnes alors qu'ils ont reçu d'énormes quantités de matière infectante ¹. »

Des résultats tous aussi singuliers nous ont été fournis au cours d'expériences, poursuivies dans un autre but, en collaboration avec M. E. Roux, par la *pulvérisation dans le naso-pharynx* de plusieurs milligrammes de bacilles tuberculeux virulents.

Cet essai a porté chez 12 veaux indemnes de tuberculose et n'a abouti à une infection durable que chez 4 d'entre eux.

Parmi ceux-ci, les n^{os} 1, 2, 3, avaient reçu, grâce à un dispositif spécial, 2 pulvérisations de 2 milligrammes de bacilles dans le naso-pharynx: le quatrième n'avait été soumis qu'à une seule pulvérisation.

Chez trois de ces animaux (n^{os} 1, 2, 4) la température s'éleva, dans les jours qui suivirent l'opération, vers 41° puis s'abaisa graduellement. Dès le 10^e jour, la courbe thermique était normale cependant. L'état général des animaux devint mauvais. Ils prirent rapidement l'aspect extérieur des sujets tuberculeux et une injection de tuberculine, pratiquée un mois après le début de l'expérience, indiqua qu'ils étaient infectés.

Le n^o 1, sacrifié le 33^e jour de l'expérience, présente pour toute lésion une caséification très nette des ganglions rétro-pharyngiens. Tous les viscères, les ganglions bronchiques et médiastinaux sont indemnes.

Le n^o 2 est sacrifié le 137^e jour de l'expérience. Tous les viscères sont indemnes de tuberculose ainsi que les ganglions bronchiques et médiastinaux, seuls les ganglions rétro-pharyngiens, cervicaux et trachéaux sont tuberculisés.

1. NOCARD ET ROSSIGNOL, *Presse vétérinaire*, 1901, p. 170.

Le n° 3 meurt d'inanition le 178^e jour; les ganglions rétro-pharyngiens sont considérablement hypertrophiés, transformés en une masse caséeuse qui s'oppose à la déglutition. Tous les viscères et les autres ganglions sont indemnes.

Le n° 4, sacrifié le 208^e jour, présente, pour toute lésion, de l'infiltration des ganglions rétro-pharyngiens et trachéaux.

Le poumon et les ganglions bronchiques sont encore normaux.

L'infection par les premières voies respiratoires ou par la muqueuse bronchique aboutit donc difficilement à la production de lésions des ganglions bronchiques.

II

L'expérience suivante prouve que, au contraire, *l'infection par les voies digestives* constitue un mode d'inoculation extrêmement favorable à l'apparition de ces lésions.

Quatre très jeunes veaux, indemnes de tuberculose, têtent à 2 reprises, à 48 heures d'intervalle, une vache affectée de mammité tuberculeuse. La quantité de lait ingérée a été de 150 grammes environ par tête et par tétée.

Les jeunes animaux sont ensuite exclusivement allaités par leur mère, indemne de tuberculose, ou au lait bouilli. Trente-cinq jours après le début de l'expérience, ils réagissent violemment à la tuberculine. On les sacrifie successivement aux 54^e, 90^e, 118^e et 146^e jours.

Tous ces animaux présentent à l'autopsie des lésions très nettes des ganglions bronchiques et médiastinaux. Chez 3 d'entre eux, ces altérations sont beaucoup plus marquées que celles des ganglions mésentériques, qui sont vraiment discrètes chez tous et invisibles à l'examen direct chez le premier sacrifié d'entre eux.

Pas un seul de ces sujets ne présente de lésions spléniques ou hépatiques, et l'inoculation au cobaye des ganglions du hile du foie laisse cet animal indifférent.

Le poumon est indemne, mais sur la face antérieure du diaphragme, des productions tuberculeuses semblent indiquer que c'est grâce aux relations lymphatiques du péritoine, de ses ganglions et de la plèvre, que les bacilles ont gagné les ganglions du médiastin et ceux des bronches.

Tous les ganglions lymphatiques de la tête et du cou sont absolument indemnes ; il est évident que les lésions bronchiques ne résultent pas d'une infection réalisée au niveau des premières voies digestives.

L'expérience suivante met mieux encore en lumière le rôle prédominant de l'infection intestinale dans la constitution des lésions des ganglions bronchiques.

Deux veaux indemnes de tuberculose sont inoculés, au cours d'une laparatomie, avec 1 milligramme et demi de bacilles tuberculeux d'origine bovine : l'un dans un ganglion de la chaîne mésentérique, l'autre dans un rameau de la veine mésaraïque ; toutes les précautions sont prises pour éviter la souillure accidentelle du péritoine par le produit inoculé.

La température de ces animaux reste normale durant les 12 jours qui suivent l'intervention. Elle s'élève ensuite à 41° et reste oscillante entre 40°,5 et 41° durant 15 jours.

L'animal inoculé dans la veine mésaraïque succombe 30 jours après l'intervention. Il présente une tuberculose aiguë du foie et des lésions très nettes des ganglions bronchiques et du médiastin.

Le poumon et les ganglions mésentériques sont indemnes.

Le veau inoculé dans un ganglion mésentérique, sacrifié le 49^e jour de l'expérience, présente une énorme lésion tuberculeuse du ganglion inoculé. Les ganglions immédiatement voisins, les lymphatiques qui en émergent et les ganglions sous-lombaires sont indemnes ainsi que le foie et les poumons.

Seuls, les ganglions bronchiques ont triplé de volume ; ils sont souples encore, mais gorgés de sérosité. L'examen direct ne révèle pas l'existence de bacilles au sein de cette lésion, mais une inoculation positive à 3 cobayes établit la virulence de celle-ci.

Ainsi donc il y a eu infection incontestable des ganglions bronchiques, à la faveur d'une inoculation dans un follicule mésentérique, sans que des altérations des ganglions ou des vaisseaux interposés témoignent de l'acheminement progressif du virus.

Et l'on n'a pas à redouter, dans cette dernière expérience, la possibilité d'une souillure des premières voies digestives ou respiratoires, comme dans le cas d'infection par une ingestion virulente.

Ces faits sont à rapprocher de la constatation faite par Nocard du rôle prédominant des voies digestives dans l'étiologie de la morve. Cette infection se traduit toujours, chez le cheval, par une éruption tuberculeuse du poumon sans qu'il y ait trace d'une lésion intestinale ou de l'acheminement du virus depuis l'intestin jusqu'au poumon.

On peut conclure de ces recherches :

1° Que des divers modes d'infection, l'ingestion est celui qui réalise, le plus sûrement et le plus vite, la tuberculisation des ganglions annexes du poumon ;

2° Que la pénétration du bacille tuberculeux au niveau de l'intestin peut s'effectuer sans qu'il se produise de lésions apparentes appréciables de la muqueuse intestinale ou des ganglions mésentériques ;

3° Que le bacille tuberculeux peut franchir la muqueuse intestinale et les voies lymphatiques sans y laisser de traces apparentes de son passage, se fixer et pulluler dans les ganglions bronchiques.

On n'est donc plus autorisé à considérer que, chez l'homme, la tuberculose d'origine intestinale et alimentaire est relativement rare et l'on doit, tout au contraire, regarder la tuberculose pulmonaire comme relevant fréquemment de l'ingestion de poussières ou d'aliments virulents (viandes mal cuites, produits crus de charcuterie, lait). Les constatations de Rabinowitch, Mohler et Moussu qui ont démontré la virulence du lait de certaines vaches atteintes de tuberculose viscérale sans lésions mammaires apparentes, établissent parallèlement aux miennes, la nécessité d'une surveillance sanitaire étroite de la production du lait.

Des expériences d'alimentation du chimpanzé avec des laits de vaches bacillifères seraient du plus haut intérêt à poursuivre.

Elles permettraient d'apprécier, chez cette espèce si voisine de l'homme, le danger pour celui-ci de l'ingestion des laits virulents et de vérifier le mode de formation des lésions bronchiques desquelles procède, par voie hématogène, une infection tuberculeuse des divers organes.

ACCIDENTS PARALYTIQUES

AU COURS DU TRAITEMENT ANTIRABIQUE

PAR LE Dr P. REMLINGER

Directeur de l'Institut Pasteur de Constantinople.

Aujourd'hui que la grande découverte de Pasteur a subi de façon définitive l'épreuve du temps et que les passions développées autour d'elle sont à jamais éteintes, le moment semble venu d'étudier certaines paralysies susceptibles d'apparaître à titre exceptionnel au cours du traitement antirabique. Bien qu'elles se présentent le plus souvent sous le masque assez inquiétant de la myélite aiguë, ces paralysies sont essentiellement et spontanément curables. Sans importance au point de vue de la pratique des vaccinations, elles offrent un grand intérêt scientifique, car leur pathogénie prête aux théories les plus opposées. Nous résumerons les principales observations éparses dans la littérature médicale, puis celles qui nous ont été obligeamment communiquées par nos collègues à l'occasion d'un cas personnel. Nous envisagerons ensuite le côté étiologique et prophylactique.

OBSERVATION I.

La rage confirmée peut-elle s'atténuer? peut-elle guérir? (LAVÉRAN, *Société médicale des hôpitaux de Paris*. Séance du 24 mars 1891.) Résumé.

Un homme de 22 ans, ni alcoolique, ni hystérique, est mordu au genou gauche le 12 janvier 1890. Le 22 janvier, il commence à suivre le traitement antirabique à l'Institut Pasteur de Paris. Du 30 janvier au 7 février, on observe de la tristesse, de l'insomnie, des douleurs vives partant de la cicatrice de la morsure. Puis apparaît un affaiblissement considérable des membres inférieurs, n'allant pas toutefois jusqu'à la paraplégie absolue. Il existe de la dysphagie sans hydrophobie. Le traitement pasteurien est suspendu. Après quelques jours, les accidents s'atténuent, puis disparaissent. Lorsque la guérison est complète, on reprend le traitement antirabique, qui peut dès lors être achevé sans incident.

OBSERVATION II.

Rage atténuée, produite très probablement par les inoculations pasteuriennes. (SABARTHEZ, *Gazette des Hôpitaux*, 5 et 8 décembre 1891.)

Homme 42 ans, légèrement mordu à l'avant-bras gauche, le 11 août 1891,

dans des circonstances qui permettent d'exclure à peu près sûrement la rage. Une semaine après l'accident, part pour Paris où il suit le traitement antirabique pendant 17 jours. Les deux dernières inoculations entraînent une grande lassitude qui s'accroît les jours suivants. 3 jours après la fin du traitement, le 6 septembre, faiblesse générale, céphalée intense, insomnie, sensation de constriction épigastrique et surtout paralysie bilatérale du facial et du moteur oculaire commun¹. Les lèvres et les joues sont paralysées; le malade ne peut ni siffler, ni souffler, ni sucer, ni prononcer certaines lettres; il bredouille en parlant; les rides du visage sont effacées, l'occlusion des paupières, le relèvement des ailes du nez ne s'effectuent qu'imparfaitement. Il existe de la photophobie, du myosis, de la diplopie; les mouvements du globe oculaire sont très limités; les jours suivants, les symptômes généraux s'amendent mais les phénomènes paralytiques persistent. C'est seulement dans le courant du mois d'octobre qu'ils commencent à rétrocéder. La diplopie disparut la dernière. Le malade ne présentait aucun symptôme d'hystérie ou de neurasthénie.

OBSERVATION III.

La prima guarigione di un caso grave di Rabbia nell' uomo (Novi et Poppi. *Bullettino delle Scienze mediche di Bologna* 1892².) Résumé.

Homme de 22 ans, mordu à la jambe gauche le 3 mars 1892 par un chien qui présentait tous les symptômes de la rage. Le traitement antirabique est commencé à Bologne le 7 mars 1892 et poursuivi pendant 20 jours. Le dernier jour du traitement, dans la nuit du 26 au 27 mars, rachialgie intense.

1. Cette observation constitue un des rares cas où il n'a pas été constaté de paralysie des membres inférieurs. Nous devons en rapprocher les faits suivants, signalés par DARCSCHEWITCH (*Contribution à l'étude des accidents paralytiques consécutifs aux injections antirabiques de Pasteur. Neurologisches Centralblatt* 1893, p. 98 à 102) où le tableau clinique, au lieu d'être celui d'une myélite, était celui d'une polynévrite. Malheureusement, l'époque lointaine à laquelle l'auteur a vu ses malades ne permet pas d'établir avec certitude une relation de cause à effet entre le traitement antirabique et les phénomènes paralytiques. Une première observation a trait à un homme de 32 ans, mordu par un chien enragé et soumis immédiatement au traitement pasteurien. Cinq jours après la dernière injection, douleurs lancinantes dans la jambe gauche et les 2 bras. Diminution de sensibilité de la jambe gauche. Maladresse des doigts. Lorsque l'auteur vit le malade 3 mois plus tard, il constata de la diminution de la force musculaire dans tous les membres, de l'ataxie dans les mouvements des doigts, de la paresthésie des extrémités, de l'atrophie des deux mains, surtout à gauche; de la diminution de l'excitabilité faradique et galvanique.

La 2^e observation a trait à un malade, mordu par un chien suspect et qui une semaine après la fin du traitement antirabique présenta tout à coup une paralysie du facial droit et le lendemain du facial gauche. Six mois plus tard, il existait encore de la parésie des faciaux supérieur et inférieur et de l'hypoexcitabilité faradique et galvanique.

Ces deux malades guérirent complètement.

2. Cette observation a été également publiée en français par AUGUSTE MURRI dans le *Bulletin médical* de 1892 (p. 899), sous le titre : « *Traitement d'un cas de rage confirmée. Guérison.* »

Le lendemain, faiblesse des membres inférieurs, puis les symptômes s'aggravent rapidement. La paraplégie devient absolue; il y a de la rétention d'urine et des matières fécales; les réflexes cutanés et tendineux sont abolis. La température oscille entre 37,9 et 38,3. Non seulement on continue le traitement pasteurien, mais encore on procède à des injections intra-veineuses de virus rabique. A partir du 3 avril, amélioration; la motilité revient peu à peu, les réflexes reparaissent; les sphincters retrouvent leur tonicité. Finalement, le malade guérit complètement.

OBSERVATION IV.

A proposito di un caso di guarigione di Rabbia nell'uomo (BORDONI-UFFREDUZZI. *Riforma Medica* 1892). Résumé.

Homme de 40 ans, mordu à l'avant-bras le 28 janvier 1891 par un chien qui présentait tous les symptômes de la rage. Suit le traitement antirabique à Turin, du 4 au 20 février 1891. Le lendemain du dernier jour du traitement, parésie des membres inférieurs avec anorexie et dégoût pour la nourriture. Bientôt les phénomènes paralytiques augmentent de gravité. La paraplégie devient absolue. Il existe de la paralysie de la vessie et du rectum. Ces phénomènes demeurent stationnaires pendant 5 à 6 jours, puis ils s'améliorent petit à petit. Au bout de 15 jours, le malade était en état de retourner chez lui, rétabli à peu près complètement.

OBSERVATION V.

BORDONI-UFFREDUZZI. (*Statistique de l'Institut Municipal de Turin in Annales Pasteur*, 1895.) Résumé.

Enfant de 14 ans, mordu à la main le 16 novembre 1893 par un chien sûrement enragé. Subit le traitement pasteurien à Turin du 24 novembre au 6 décembre. Le 6 décembre et les jours suivants, céphalée, tristesse, anorexie. Dans la nuit du 9 au 10 décembre, douleurs lancinantes dans les membres inférieurs. Le lendemain, parésie des membres inférieurs qui augmente peu à peu jusqu'à devenir une paralysie complète. Il se manifeste bientôt de la paralysie de la vessie et du rectum, puis une paralysie des bras, précédée par une période de douleurs lancinantes aiguës. Aphonie, pas de dysphagie, pas de fièvre. Respiration normale. Il faut ajouter la sécrétion abondante d'une salive dense et filante et l'existence d'accès furieux qui, au maximum d'intensité de la maladie, se répétaient presque chaque demi-heure. Le stade culminant de la paralysie et de l'agitation dura 3 ou 4 jours puis la paralysie vésico-intestinale disparut. La paralysie du bras et celle des membres inférieurs disparut ensuite. Les accès de fureur se firent de moins en moins intenses et de moins en moins fréquents. A la fin de janvier 1894, l'enfant se tenait sur ses jambes. Toutefois, la guérison ne fut complète qu'après plusieurs mois.

OBSERVATION VI.

(Ivo Novi. La Cura del Pasteur nell'Istituto antirabbico di Bologna dal 1^o gennaio 1894 al 30 giugno 1897, in *Bulletino delle Scienze mediche di Bologna*, 1897.)

Homme de 50 ans, mordu à la jambe gauche par un chien suspect le 11 mai 1894. Commence le traitement antirabique à Bologne 6 jours plus tard. Le 31 mai, soit 20 jours après la morsure, 14 jours après le début du traitement, paralysie des membres inférieurs. On fait des injections intra-veineuses de moelle virulente. Le malade retourne chez lui amélioré, mais non guéri. Il a été perdu de vue.

OBSERVATION VII.

Ivo Novi. (*Ibid.*)

Homme de 25 ans, mordu à la main droite par un chien sûrement enragé le 25 octobre 1894. Commence le traitement antirabique à Bologne le 4 décembre. Le 16 décembre, 51 jours après la morsure, apparaissent des douleurs rhumatoïdes vagues, de la courbature lombaire, puis de la faiblesse générale et une paraplégie. On procède à des injections intra-veineuses de moelles virulentes et on fait une nouvelle série d'inoculations sous-cutanées. Amélioration, puis guérison.

OBSERVATION VIII.

Ivo Novi. (*Ibid.*)

Homme de 27 ans, mordu le 1^{er} avril 1896 par un chien suspect. Commence le traitement antirabique à Bologne le 12 avril. Le 29 avril, fièvre, douleurs lombaires, paraplégie, rétention d'urine. On ne pratique pas d'injections intra-veineuses de virus rabique. On se contente de poursuivre le traitement classique jusqu'au 11 mai. Amélioration, puis guérison.

OBSERVATION IX.

KRAIOUCHKINE. — Sur l'effet des injections sous-cutanées du virus de la rage. Tirage à part des *Archives des sciences Biologiques de St-Petersbourg*, 1890, page 52. (Résumé.)

Homme mordu le 15 décembre 1893, au médus droit, par un chien sûrement enragé. Commence le traitement antirabique à St-Petersbourg, le 18 décembre, soit 3 jours après la morsure. Aucune particularité à noter jusqu'au 2 janvier. Le 2 janvier, (16^e jour du traitement) à l'occasion d'un refroidissement, douleurs névralgiques sur les parties latérales de la poitrine. T. 38,5. On suspend les inoculations. Les jours suivants, les douleurs névralgiques continuent dans la poitrine et s'irradient dans les bras. Il y a en même temps une hyperesthésie très marquée de la peau du thorax et de la partie supérieure de l'abdomen. Engourdissement des membres inférieurs. Le malade a la sensation que ses jambes sont en bois. Exagération du réflexe rotulien. Difficulté à uriner. Le 6 janvier, parésie des membres inférieurs, constipation, rétention d'urine. Le cathétérisme doit être pratiqué. Puis du 9

au 15 janvier, les symptômes s'atténuent. Le malade conserve pendant quelque temps de la faiblesse des membres inférieurs, un peu d'hésitation de la marche, de l'exagération du réflexe rotulien. Puis il guérit complètement.

OBSERVATION X.

RENDU. — Paralyse ascendante aiguë survenue au cours du traitement antirabique. *Académie de Médecine*, 15 juin 1897 ¹. (Résumé.)

Le 20 mars 1897, à l'hôpital Necker, un garçon d'amphithéâtre se pique au doigt en enlevant le pancréas d'un homme mort de la rage. Le surlendemain, il se rend à l'Institut Pasteur et commence aussitôt le traitement antirabique (22 mars). Le 1^{er} avril, (11^e jour du traitement) fièvre, courbature lombaire, paralyse incomplète des membres inférieurs avec sensation de fourmillements. Les jours suivants, la paralyse devient complète et s'accompagne d'anesthésie depuis la région ombilicale jusqu'aux talons. Il existe de la rétention d'urine et de l'incontinence des matières fécales. Puis s'installe, précédée par une période de fourmillements, une paralyse incomplète des membres supérieurs. Le traitement antirabique est continué. Le 6 avril, tachycardie, dyspnée considérable. Le 7, légère amélioration. Bientôt, l'engourdissement diminue : de vagues mouvements reparaissent dans les jambes et la guérison s'effectue peu à peu. La paralyse de la vessie et du rectum disparaît la dernière et c'est seulement le 25 avril que le malade commence à se passer de la sonde et à uriner spontanément.

OBSERVATION XI.

BRAULT. — Paralyse ascendante survenue au cours du traitement antirabique. *Académie de Médecine* 30 juin 1898 ². (Résumé.)

Homme de 28 ans, ni hystérique ni alcoolique, ni syphilitique, mordu par un chien qui très probablement n'était pas enragé. Commence le traitement antirabique à Alger, 23 jours après la morsure. Cinq jours après le début du traitement et à la suite d'un bain froid, parésie des membres inférieurs qui augmente peu à peu jusqu'à devenir une paraplégie complète le 14^e jour du traitement. A ce moment, il existe de la rétention d'urine, de l'incontinence des matières fécales, de l'hyperesthésie cutanée des jambes, de l'exagération des réflexes rotuliens, de la fièvre. Après être demeurés stationnaires pendant près d'une semaine, les symptômes se sont amendés peu à peu. Après un mois, le malade pouvait se tenir debout et deux mois plus tard, il reprenait son travail complètement guéri.

1. Cette observation nous a, d'autre part, été communiquée manuscrite par M. Chailloud.

2. Cette observation nous a été communiquée d'autre part, par M. Soulié, sous-directeur de l'Institut Pasteur d'Alger.

OBSERVATION XII.

E. ROUX. — *Académie de Médecine*. Séance du 15 juin 1897.

Un individu mordu à Orléans, le 27 avril 1896, est traité à l'Institut Pasteur du 4 au 18 mai. Quelques jours après son retour dans sa famille, il est pris subitement de paraplégie et de rétention d'urine. M. Roux consulté, conseille de s'abstenir de toute médication active et fait un pronostic bénin. De fait, au bout de quelques jours, tous les symptômes présentés par le malade disparaissaient spontanément.

OBSERVATION XIII.

CALABRESE. — Contributo allo studio della Rabbia Paralitica nell' uomo. *Riforma Medica*, juillet 1897.

Jeune Napolitain, mordu au mollet. Commence le traitement antirabique 20 jours plus tard. Le 10^e jour du traitement, il est pris de fièvre, avec céphalée intense et grande excitation nerveuse. Faiblesse des membres inférieurs. Diminution de la sensibilité. Rétention d'urine. Pendant 2 jours, on doit pratiquer le cathétérisme. Le traitement antirabique est continué. Au bout de trois jours, amélioration. La guérison était complète avant que la cure ne fût terminée.

OBSERVATION XIV.

DADDI. — Sulle forme guaribili della Rabbia sviluppata nell' uomo, *Rivista critica di clinica medica*, 1900, n^o 26. (Résumé.)

Un médecin, âgé de 26 ans, ni alcoolique, ni syphilitique, ni hystérique, ni neurasthénique est mordu le 10 avril 1900, par un chien reconnu enragé expérimentalement mais que le mordu lui-même n'a jamais cessé de considérer comme sain. Quatre morsures peu profondes à la région poplitée gauche (Commencement du traitement à Florence le 25 avril. Le 4 mai (9^e jour du traitement), le malade commence à accuser un malaise général, de la courbature lombaire, des douleurs lancinantes dans les membres inférieurs. Les cicatrices des morsures deviennent douloureuses. Le 8, parésie des membres inférieurs. Le lendemain, la paralysie est presque absolue. La sensibilité tactile est diminuée; la sensibilité à la douleur augmentée; la sensibilité thermique normale. Le réflexe rotulien est aboli. Rétention d'urine nécessitant le sondage. Constipation. Le 10 mai, l'état est stationnaire. Le 11, le malade peut uriner moyennant quelques efforts. Les jours suivants, la mobilité revient peu à peu aux membres inférieurs. Le 17, le malade peut se lever et passer quelques heures dans un fauteuil. Le 20, il marche en s'appuyant sur un bâton, et pour la première fois, la défécation s'effectue spontanément. Vers la fin du mois, le malade peut être considéré comme rétabli mais une longue marche le fatigue encore. Le traitement pasteurien n'a pas été interrompu. A l'intérieur, on a donné la noix vomique et le trional.

OBSERVATION XV.

ZACCARIA. — *Rendiconto delle Vaccinazione antirabbiche nel quinq. 1898-1902*. Pisa, Mariotti, éditeur, 1903. Résumé.

Enfant de 10 ans, mordu le 12 juin 1904, à la jambe gauche par un chien sûrement enragé. 3 morsures profondes, non cautérisées. Commence le traitement antirabique à Faenza le 20 juin. Le 28, tristesse, anorexie, courbature sacro-lombaire, douleurs dans les muscles de la cuisse, démarche hésitante. Le lendemain, paralysie incomplète des membres inférieurs. Les mouvements actifs et passifs sont possibles à la rigueur, mais douloureux. Les douleurs augmentent d'intensité si on exerce une pression sur les muscles. La sensibilité est normale. Les réflexes sont diminués. Pas de troubles urinaires. Le lendemain, la paralysie est stationnaire. Le surlendemain, amélioration qui s'accroît les jours suivants. Finalement, guérison complète. Le traitement antirabique n'a pas été interrompu, mais poursuivi 24 jours.

OBSERVATION XVI.

CALABRESÈ et RUSSO. — *Rendiconto delle Vaccinazioni antirabbiche del triennio, 1901-1903*. Naples, Sangiovanni, éditeur, 1904.

Homme de 47 ans, mordu légèrement au bras le 7 mai 1903, par un chien reconnu enragé à l'examen vétérinaire. Commence le traitement à Naples, 4 jours plus tard, le 11 mai. Le 13^e jour du traitement, le mordu commence à présenter de la faiblesse et de l'anesthésie des membres inférieurs, de la paralysie des sphincters de la vessie et du rectum. Bientôt la paraplégie devient absolue et le malade croyant sa fin prochaine se fait transporter dans son pays. On apprend ultérieurement que tous les symptômes qu'il présentait s'étaient peu à peu amendés et qu'il avait retrouvé complètement la santé.

OBSERVATION XVII.

(Personnelle. — Résumé) ¹.

H..., 13 ans, a été mordu à la cuisse droite, le 19 août 1903, par un chien reconnu enragé à l'examen vétérinaire. Quatre petites morsures superficielles qui ont un peu saigné et n'ont pas été cautérisées. Le pantalon a été déchiré.

H... se présente à l'Institut antirabique le 26 août, sept jours après la morsure, en même temps qu'un autre enfant mordu par le même chien. Le traitement de ce dernier enfant n'a présenté aucune particularité et il a échappé à la rage.

Jusqu'au 6 septembre, H... se porte très bien. Le 6 au matin (12^e jour du traitement), il vient nous trouver avant les inoculations, le visage pâle, les traits tirés, la physionomie anxieuse. Il se plaint d'une courbature intense, généralisée à tous les muscles, à toutes les articulations et en même temps

1. Présentée à la Société de Biologie à la séance du 27 février 1904, sous le titre : *Contribution à l'étude de la toxine rabique. Faits cliniques.*

d'une grande sensation de faiblesse dans les membres inférieurs. C'est à grand-peine qu'il se tient debout. Il attribue les symptômes à une douche froide prise la veille. Continuation des injections.

Le lendemain, la courbature musculaire et articulaire est tellement intense qu'elle arrache à l'enfant des cris et des larmes. Il existe une paralysie complète des membres inférieurs. Rétention d'urine depuis la veille au soir. On est obligé de procéder au sondage. Pas de fièvre. Suspension du traitement antirabique.

8 septembre. L'état s'est aggravé. La courbature douloureuse qui, la veille, ne s'étendait qu'au tronc et aux membres, a gagné les muscles du cou et de la face. Le malade ne remue la tête et n'ouvre la bouche qu'au prix de vives souffrances. La paralysie des membres inférieurs est absolue. Les membres supérieurs commencent à se paralyser, eux aussi. La rétention d'urine continue. Constipation. Sensibilité intacte au toucher et à la piqure. Réflexes tendineux abolis. L'interrogatoire et l'examen ne révèlent aucune affection dont pourraient dépendre ces symptômes. Aucune maladie vénérienne. Aucun stigmate hystérique. L'apyrexie continue. Un peu de dyspnée qui paraît en rapport avec la courbature musculaire. Pas de tachycardie. On craint l'apparition de phénomènes bulbaires pour le lendemain.

9 septembre. Les craintes ne se sont pas réalisées. L'état demeure stationnaire. Aux membres supérieurs, la paralysie a cependant un peu augmenté.

Du 11 au 16 septembre, la courbature diminue, puis disparaît. Le malade présente, comme symptômes, une paralysie complète des membres inférieurs et incomplète des membres supérieurs, avec conservation de la sensibilité et abolition des réflexes; une rétention d'urine permanente et une constipation opiniâtre.

18 septembre. La force et les mouvements reviennent lentement aux membres supérieurs. Aux membres inférieurs, la paraplégie persiste absolue. La rétention d'urine fait place à de l'incontinence. Des purgatifs et des lavements ont raison de la constipation. Une escarre sacrée peut être évitée.

25 septembre. Le malade arrive à remuer légèrement le gros orteil gauche. Le lendemain, il remue tous les orteils du pied gauche. Puis il soulève la jambe gauche et fait quelques mouvements avec le gros orteil droit. Lentement, progressivement, les mouvements reviennent aux membres inférieurs, tandis qu'aux membres supérieurs l'amélioration est beaucoup plus rapide. L'incontinence urinaire, la constipation disparaissent également.

Le 5 octobre, le malade peut se lever et faire quelques pas. Dès lors, la convalescence s'établit vite. H... quitte l'hôpital le 14, trente-huit jours après le début de sa maladie. Un peu d'anémie et d'amaigrissement. Pas d'atrophie musculaire. Réflexes normaux. Miction et défécation normales. Toujours aucun stigmate hystérique. H... a été revu deux mois plus tard en parfait état.

Cette observation nous a donné l'idée de procéder auprès

des directeurs des principaux Instituts antirabiques à une enquête sur le degré de fréquence des accidents paralytiques au cours du traitement pasteurien, sur leur symptomatologie et leur pathogénie. Des réponses qui ont été faites à notre questionnaire ¹, nous extrayons neuf observations demeurées inédites et que nous résumerons brièvement.

OBSERVATION XVIII.

Due à l'amabilité de M. Ivo Novi.

Homme de 40 ans, mordu aux jambes en trois endroits différents, par un chien suspect. Commence le traitement antirabique à Bologne. 74 jours après l'accident. Au 14^e jour du traitement, à l'occasion,

1. Ce questionnaire était le suivant :

Avez-vous observé des cas de paralysie au cours ou à la suite du traitement antirabique ?

Combien de cas sur combien de malades traités ? Age et sexe.

Combien de jours après la morsure ces paralysies ont-elles débuté ? Nombre et siège des morsures.

Résultat de l'examen de l'animal mordeur.

Combien de jours après le début ou la fin du traitement ces paralysies se sont-elles manifestées ? Y a-t-il eu une cause occasionnelle telle que refroidissement, fatigue, surmenage, tempérament émotif... etc ?

Le début a-t-il été brusque ou lent ?

L'établissement de la paralysie a-t-il été précédé par une courbature violente avec douleurs lombaires et articulaires ?

La paralysie a-t-elle eu une marche ascendante ?

Y a-t-il eu paralysie ou parésie des membres inférieurs ? des sphincters ? des membres supérieurs ? des muscles de la face ?

Y a-t-il eu des troubles bulbaires ? Y a-t-il eu des symptômes généraux ? Etat de la sensibilité et des réflexes.

Combien de temps ont duré ces phénomènes paralytiques ? Quelle a été leur terminaison ? En cas de décès, quels ont été les résultats de l'autopsie au point de vue macroscopique, microscopique ou expérimental ?

La guérison a-t-elle été lente ou brusque ? A-t-elle été radicale ou y a-t-il eu des séquelles, telles qu'atrophie musculaire, faiblesse générale, constipation ?

Quelle a été la médication employée ? Le traitement antirabique a-t-il été interrompu ou poursuivi ?

Quels ont été d'après vous le siège et la lésion anatomique de cette affection ?

Quelle idée vous faites-vous de la pathogénie des accidents ? Les considérez-vous comme une rage paralytique causée par le virus de l'animal mordeur ? Par le virus fixe ? Les attribuez-vous à la toxine rabique renfermée dans les émulsions ? Les malades présentaient-ils des stigmates d'hystérie, de neurasthénie ?

Quelle méthode d'inoculation employez-vous ? (Atténuation du virus par la dessiccation, la chaleur, la dilution ?)

Avez-vous une formule de traitement spéciale ?

Nous remercions vivement MM. les Drs Baschieri (Faenza); Bettencourt (Lisbonne); de Blasi (Palerme); Chailloud (Paris); Calmette (Lille); Ferré (Bordeaux); Högyes (Buda-Pesth); Ivo Novi (Bologne); Kraïouchkine (Saint-Pétersbourg); Lebell (Jassy); Livon (Marseille); Marino-Zucco (Rome); Moore (Shanghai); Murillo (Madrid); Ch. Nicolle (Tunis); Nitsch (Cracovie); Orłowski (Wilna); Paltaut (Vienne); Pampoukis (Athènes); Rodet (Montpellier); Segré (Milan); Semple (Indes anglaises); Soulié (Alger); Tonin (Le Caire); di Vesteà (Pise), qui ont eu la grande amabilité de nous répondre.

semble-t-il, d'un refroidissement, commence à présenter de la parésie des membres inférieurs avec intégrité de la sensibilité et diminution des réflexes. Les jours suivants, la paralysie devient complète et s'accompagne de paralysie de l'orbiculaire des lèvres. Rien du côté des sphincters. Ces accidents durèrent 20 jours, puis s'atténuèrent peu à peu et le malade guérit complètement. Le traitement antirabique ne fut pas interrompu, mais poursuivi pendant sa durée normale de 45 jours.

OBSERVATION XIX.

Due à l'amabilité de M. Remo Segré.

Homme de 66 ans, mordu à la main droite, par un chien suspect. Commence le traitement antirabique à Milan, 41 jours après l'accident. 26 jours après la morsure, au 45^e jour du traitement, est pris brusquement de courbature lombaire avec douleurs dans les membres inférieurs. Le lendemain, paralysie des membres inférieurs et émission involontaire des urines. Les symptômes durèrent une semaine, puis une amélioration se manifesta peu à peu et la guérison finit par être complète. Le traitement fut interrompu dès le début des accidents.

OBSERVATION XX.

Due à l'amabilité de M. Orłowski.

Femme de 48 ans, mordue à la face dorsale de la main, par un chien reconnu enragé à l'examen vétérinaire. 3 semaines après la morsure, 4 jours après la fin du traitement, commence à présenter de la parésie des membres inférieurs qui peu à peu augmente et devient une paraplégie complète. Cette paraplégie s'accompagne de paralysie des sphincters, de parésie des membres supérieurs. Les muscles de la face sont parésiés également. Ces accidents se maintiennent à peu près stationnaires pendant 9 mois, époque à laquelle survient le décès, dans des circonstances qui n'ont malheureusement pas pu être notées.

OBSERVATION XXI.

Due à l'amabilité de M. Orłowski.

Garçon de 15 ans, mordu par un chien suspect. 5 morsures profondes au genou gauche. 3 semaines après la morsure, une semaine après la fin du traitement, commence à présenter une diminution de force dans les membres inférieurs. En quelques jours, cette parésie devient une paralysie complète. Les membres supérieurs, les sphincters et les muscles de la face se paralysent à leur tour. Après quelques semaines, ces phénomènes s'amendèrent peu à peu et la guérison finit par être complète.

OBSERVATION XXII.

Due à l'amabilité de M. Chailloud.

Femme de 55 ans, mordue à la main par un chat avec le cerveau duquel on ne réussit pas à produire la rage. 10 à 12 jours après la morsure. 8 à 10 jours après le début du traitement, est prise, après une période de 2 à 3 jours, de malaise général et de courbature, de paralysie complète des membres inférieurs. Intégrité des membres supérieurs, des muscles de la face et des sphincters. La mort se produisit au bout d'un mois environ. L'autopsie pratiquée par M. Chailloud a révélé l'existence d'une méningo-myélite. Les ensemencements pratiqués ont fourni du pneumocoque.

OBSERVATION XXIII.

Due à l'amabilité de M. de Blasi.

Homme de 24 ans. Mordu à la main droite par un chien suspect. 12 jours après la morsure. 8 jours après le début du traitement antirabique, commence à présenter de la parésie des membres inférieurs qui devient bientôt une paraplégie complète et s'accompagne de paralysie des sphincters. Il existe de la rétention d'urine et de l'incontinence des matières fécales. Pas de troubles de la sensibilité. Augmentation des réflexes tendineux. Ces phénomènes demeurent stationnaires pendant 20 jours, puis la motilité revient peu à peu et la guérison finit par être complète. Le traitement antirabique avait été interrompu dès le début des accidents.

OBSERVATION XXIV.

Due à l'amabilité de M. de Blasi.

Homme de 43 ans, mordu au mollet droit par un chien dont la rage fut reconnue expérimentalement. 28 jours après la morsure, 21 jours après le début du traitement antirabique et à l'occasion d'un refroidissement, apparition d'une paralysie des membres inférieurs et des muscles de la face. Intégrité de la sensibilité. Exagération des réflexes tendineux. Ces phénomènes durèrent environ 9 jours, puis une amélioration survint et la guérison finit par être complète. Le traitement antirabique avait été continué.

OBSERVATION XXV.

Due à l'amabilité de M. de Blasi.

Femme de 23 ans. Avait à la face des écorchures qui furent contaminées par la bave d'un chien reconnu enragé expérimentalement. 30 jours après cet accident, 8 jours après le commencement du traitement, début, au milieu de symptômes fébriles, d'une paralysie des membres inférieurs et des sphincters. Rétention d'urine. Incontinence des matières fécales. Sensibilité normale. Réflexes tendineux exagérés. Le traitement antirabique est interrompu. Ces phénomènes s'améliorent au bout de 20 jours et la guérison est bientôt complète.

OBSERVATION XXVI.

Due à l'amabilité de M. de Blasi.

Homme de 40 ans. Avait aux mains des écorchures qui furent souillées par la bave d'un chien dont la rage fut constatée expérimentalement. 35 jours après cette contamination, le lendemain de la fin du traitement, à l'occasion, semble-t-il, d'un refroidissement, le malade est pris brusquement d'une paralysie des membres inférieurs et des sphincters. Rétention d'urine. Incontinence des matières. Les muscles de la face sont paralysés. La sensibilité est conservée, les réflexes tendineux exagérés. Ces phénomènes durent 8 jours, après quoi la guérison se produit lentement.

Des observations précédentes, nous devons rapprocher les faits suivants, dont nous avons trouvé la mention dans la littérature médicale ou qui nous ont été indirectement communiqués, mais à la source desquels il nous a été, pour différentes raisons, impossible de remonter.

En 1888, Gonzalès ¹ a publié l'observation d'une malade qui, au cours du traitement antirabique pratiqué selon le procédé de Ferran, présenta une paralysie des membres et des muscles de la face dont elle guérit. Les paralysies ne seraient pas rares chez les personnes traitées par cette méthode. Un de nos confrères espagnols nous cite le cas d'un officier frappé subitement d'une paraplégie le dernier jour du traitement.

Depuis six ans, cette paraplégie résisterait à toutes les médications.

Un autre mordu, également atteint de paraplégie à la dernière inoculation, finit par guérir au bout de six mois, grâce peut-être au massage et à l'électricité.

A Jassy, MM. Puscariu et Lebell, qui se servent pour leurs inoculations de virus atténué par la chaleur ont observé 7 fois ², au cours même du traitement antirabique (de 10 à 18 jours après la morsure; de 8 à 11 jours après le commencement du traitement) des fourmillements et des douleurs dans les membres inférieurs et supérieurs, un état fébrile léger (38, 39), de la parésie des membres, de la rétention d'urine et une constipation opiniâtre. Après 8 à 10 jours, ces symptômes s'amendaient puis disparaissaient.

MM. Chmjelewsky et Skschivan ³ ont noté chez deux malades, quelques jours après la cessation du traitement pasteurien, une paralysie des membres supérieurs et inférieurs avec paralysie des sphincters et des muscles de la face. De la fièvre, de la tachycardie, des troubles respiratoires indiquaient la participation du bulbe. Au bout de quelques semaines, ces phénomènes s'amendèrent et les malades guérirent.

1. GONZALES, Un caso de rabia paralitica. producida per las inoculaciones preventivas. Curacion. *Gaz. med. catal.* Barcelona, 1888.

2. PUSCARIU et LEBELL, Compte rendu sur le traitement antirabique. *Archives des sciences médicales de Bucarest*, 1900, page 156.

3. CHMJELEWSKY et SKSCHIVAN, Une forme légère de rage paralytique après le traitement pasteurien. *Woprosy nervno psichitscheskoï mediziny* 1902, Bd. VII, analysé in *Centralblatt für Bakteriologie* 1903.

Dans un article de la *Presse Médicale*, M. Babès ¹ dit incidemment avoir observé chez un enfant qui suivait le traitement antirabique une paraplégie passagère. Le chien n'était certainement pas enragé, car le lapin trépané avec son bulbe a survécu. Depuis lors, M. Babès a eu l'occasion d'observer au cours du traitement pasteurien un deuxième cas de paralysie ².

Dans le compte rendu statistique de l'Institut antirabique du Caire, pour 1899-1901 ³, nous lisons sous la signature de M. Tonin : « Je me souviens du cas d'un enfant mordu par un chien qui fut ensuite reconnu non enragé et qui, depuis le traitement subi à l'Institut antirabique d'Athènes ⁴, présentait de véritables symptômes de parésie avec incontinence de l'urine et des matières fécales et des paresthésies variées. Sans aucun traitement, en 12 jours environ, cet enfant guérit complètement. »

De même encore, M. Noordhoek Høgt dans son compte rendu statistique de l'Institut Pasteur de Weltewreden ⁵, cite le cas d'un malade chez qui il observa, 12 jours après la première inoculation de la fièvre rémittente, une sensation de faiblesse dans les jambes, de la parésie de la vessie, 7 jours plus tard tout avait disparu.

Le tableau ci-contre résume les données les plus intéressantes fournies par les observations qui ont pu être recueillies avec des détails suffisants. Nous y joignons les résultats généraux de notre enquête sur la fréquence de ces manifestations paralytiques.

Des observations toutes calquées, pour ainsi dire, les unes sur les autres qui viennent d'être résumées, il est facile de dégager le tableau clinique suivant. Entre le 8^e et le dernier jour du traitement antirabique, ou encore pendant la semaine qui suit sa terminaison, une personne présente un état fébrile léger, de l'anorexie, une courbature intense, des douleurs lombaires violentes. Le lendemain il existe de la parésie des membres inférieurs, caractérisée par une sensation de faiblesse,

1. BABÈS. Le diagnostic rapide de la rage du chien mordeur. *Presse médicale*, 1900, n° 33, p. 202.

2. Communication personnelle.

3. Le Caire. Costagliola, éditeur.

4. M. PAMPOUKIS n'a pas eu connaissance de ce cas. Dans sa réponse à notre questionnaire, il nous écrit que depuis l'ouverture de l'Institut d'Athènes jusqu'à la fin de 1904, il n'a jamais été observé de cas de paralysie. Lorsque les accidents paralytiques se manifestent après la fin du traitement antirabique, alors que le mordu est revenu dans sa famille, il y a bien des chances pour que le médecin qui a pratiqué les inoculations n'en soit pas averti. Pour cette raison, le nombre de ces paralysies est vraisemblablement supérieur à celui des observations publiées.

5. NOORDHOEK HØGT. La rage dans l'archipel malais et l'Institut Pasteur de Weltewreden. Analysé in: *Le Caducée*, du 16 juillet 1904.

une démarche hésitante et chancelante. Cette parésie augmente bientôt et devient une paraplégie absolue. Le moindre mouvement est impossible au malade. Les manifestations du côté de la sensibilité sont variables. On note tantôt de l'hyperesthésie cutanée avec exagération des réflexes tendineux, tantôt de l'anesthésie avec abolition. La vessie et le rectum se paralysent à leur tour, et on observe de l'incontinence ou de la rétention des matières. Souvent les phénomènes restent localisés aux membres inférieurs et aux sphincters. Mais, d'autres fois, la paralysie suit nettement une marche ascendante et revêt le type classique de la maladie de Landry. On observe — précédée par une phase de douleurs lancinantes — une paralysie ou une parésie des membres supérieurs. On peut observer également une paralysie des muscles de la face et des troubles bulbaires tels que dyspnée, tachycardie, dysphagie..., etc. Après une période très inquiétante où on se demande si ces manifestations bulbaires ne vont pas amener un dénouement fatal, les symptômes s'arrêtent, puis s'améliorent. En un laps de temps qui varie le plus souvent entre 0 et 20 jours, les phénomènes paralytiques se dissipent, la motilité revient peu à peu et la guérison est complète en quelques jours, plus rarement en quelques semaines. Les sphincters sont souvent les premiers à recouvrer leur tonicité. Ajoutons que le fait d'interrompre le traitement antirabique, de le poursuivre ou de le renforcer à l'aide par exemple d'injections intra-veineuses, paraît absolument sans effet sur la marche de la paralysie. A titre exceptionnel, on peut voir cette paralysie se porter non sur la moelle, mais sur les nerfs périphériques (facial, moteur oculaire commun, isolément ou concurremment avec les nerfs des membres supérieurs et inférieurs) (Observations de Sabarthez, de Darcschewitsch).

*
* *

La pathogénie de ces accidents a donné lieu à des interprétations très différentes que nous devons maintenant discuter. Encore que le nombre des observations que nous avons recueillies soit peu considérable (une quarantaine environ), il est suffisant, semble-t-il, pour éloigner l'idée d'une simple coïncidence entre l'apparition des phénomènes paralytiques et le fait de suivre le traitement antirabique. Au surplus, l'étroite parenté

qui existe entre toutes ces observations montre bien qu'il y a là quelque chose de spécial et qu'il n'y a aucun rapprochement à faire entre les phénomènes paralytiques apparaissant au cours du traitement antirabique et des accidents nerveux variés, susceptibles de se manifester fortuitement chez des personnes soumises au régime lacté ou à n'importe quelle autre méthode thérapeutique¹.

Nous ne croyons pas davantage que l'explication de ces phénomènes doive être cherchée dans une association microbienne, le microbe à détermination médullaire ayant envahi l'organisme par la voie de la morsure ou par celle des émulsions. Ferran² a attribué le cas de paralysie observé par Bareggi à une bactérie fluorescente, ayant pénétré accidentellement dans l'organisme avec la substance vaccinnante. Brouardel³ a émis l'hypothèse que le cas de Rendu, observé chez un garçon d'amphithéâtre piqué au doigt au cours de l'autopsie d'un homme atteint de rage, devait trouver son explication dans une intoxication par une toxine cadavérique à localisation médullaire. M. Chailloud⁴ a trouvé une méningo-myélite à pneumocoque chez une femme morte un mois après le début d'une paraplégie survenue au cours du traitement pasteurien. Enfin, M. Noordœk Hægt⁵ attribue la paralysie qu'il a observée chez une de ses malades à une intoxication par des produits de putréfaction existant dans la moelle des lapins de passage. Pour obvier à cet inconvénient

1. Nous avons éliminé avec le plus grand soin toutes les observations où la relation de cause à effet entre le traitement antirabique et les symptômes nerveux était sujette à caution. Tel est le cas, par exemple, de l'observation suivante publiée par M. Heydenreich dans le *Berliner Klin. Woch.* du 19 septembre 1904, sous le titre « Wirkliche Wütkrankheit oder angeimpfte modificirte Wüt ». Une femme de 45 ans, mordue légèrement à la main par un chien suspect, se soumet aux inoculations pasteuriennes. 2 mois après la fin du traitement, elle présente de la courbature, de la fièvre, de la douleur au niveau des inoculations (?), puis surviennent de la tristesse, de l'abattement, de l'inconscience. Au bout de 2 mois, apparition d'une parésie du côté droit. La malade est internée dans un asile où on diagnostique « démence avec délire subaigu ». Elle meurt 10 mois après la morsure, paralytique et démente. Les phénomènes paralytiques ayant prédominé pendant les derniers temps de la maladie, M. Heydenreich s'arrête au diagnostic de rage. Comme la morsure était peu importante et que le vétérinaire a sacrifié le chien sans l'examiner, il émet l'hypothèse que les symptômes morbides ont pu être causés par les injections préventives.

2. FERRAN, *El Siglo medico*, 1888.

3. BROUARDEL, *Académie de Médecine*. Séance du 22 juin 1897.

4. CHAILLOUD (communication personnelle).

5. NOORDHØK HÆGT, *loc. cit.*

bien hypothétique, il n'attend plus la mort spontanée des lapins. Il les tue systématiquement au neuvième jour.

Les personnes qui suivent le traitement antirabique n'ont — cela va de soi — aucune immunité contre les myélites infectieuses à pneumocoques, à streptocoques.... etc. Nous croyons toutefois que cette coïncidence ne rend compte que d'un bien petit nombre des paralysies qui se produisent au cours du traitement antirabique. La constance du tableau clinique plaide contre les infections secondaires, dont la conséquence paraît être une certaine variété du complexe symptomatique. La bénignité du pronostic, qu'on retrouve dans la presque totalité des observations publiées, cadre mal avec l'habituelle gravité des myélites infectieuses. Enfin, si ces accidents paralytiques étaient dus à une intoxication par les produits de putréfaction des moelles, ils devraient être plus fréquents dans les pays chauds que dans les pays froids, en été qu'en hiver, toutes choses qui ne résultent nullement de l'examen des observations.

Il ne paraît pas davantage possible de considérer ces paralysies comme des manifestations hystériques. Si quelques auteurs comme de Blasi notent chez leurs malades l'existence d'un tempérament émotif spécial, la plupart des observations insistent au contraire sur ce que ces accidents se sont manifestés chez des personnes présentant un système nerveux des plus sains, un caractère des moins impressionnables. Le médecin qui fait l'objet de l'observation de Daddi était persuadé que le chien qui l'avait mordu n'était pas enragé, et il ne s'inquiétait nullement de son état. Les stigmates hystériques ont été trouvés absents dans tous les cas où ils ont été recherchés. L'existence à peu près constante de troubles sphinctériens est un argument très important contre l'hypothèse d'hystérie. Il impose en quelque sorte le diagnostic d'inflammation ou tout au moins de congestion médullaire. On sait enfin que le symptôme réalisé le plus souvent chez les mordus par la névrose n'est pas la paralysie, mais le spasme hydrophobique qui, pour le public, caractérise essentiellement la rage. C'est un point sur lequel ont insisté les nombreux auteurs qui ont décrit l'hystérie rabiforme. Nous avons trouvé dans la littérature médicale de nombreuses observations de troubles nerveux variés, survenus au cours du traitement antirabique chez des hystériques, des neu-

rastrhéniques ou simplement des émotifs. L'existence des phénomènes paralytiques ne se trouve mentionnée nulle part.

Les accidents paralytiques que nous étudions constituent-ils une rage d'origine canine, atténuée et guérie par les inoculations pasteurienues? Telle paraît avoir été l'opinion de M. Laveran dont la communication est intitulée :

« La rage confirmée peut-elle s'atténuer? Peut-elle guérir? » Tel est l'avis d'Ivo Novi, de Bordoni-Uffreduzzi, de Daddi, ainsi que le prouvent déjà les titres de leurs mémoires : *La prima guarigione di un caso grave di Rabbia nell'uomo* (Novi¹⁾ ; *A proposito di un caso di guarigione di Rabbia nell'uomo* (Bordoni-Uffreduzzi) ; *Sulle forme guaribili della Rabbia sviluppata nell'uomo* (Daddi). Cette manière de voir a été adoptée pour les observations qui les concernent par Zaccaria, Chmielewsky et Skschivan, etc. En faveur de cette interprétation, on peut faire valoir qu'exceptionnellement (cas de Laveran, de Daddi), les phénomènes paralytiques s'accompagnent de douleurs au niveau des morsures. Ces douleurs cependant manquent dans la grande majorité des observations. Parfois même elles seraient remplacées par des douleurs au niveau des piqûres. On conçoit mal, d'autre part, le mécanisme d'après lequel les inoculations pasteurienues transformeraient la rage de l'animal mordeur — rage furieuse dans l'immense majorité des cas — en une rage paralytique, atténuée. Au reste, bien que la durée de la rage déclarée soit moins longue lorsqu'elle est furieuse, on ne peut guère considérer la rage paralytique comme une rage atténuée et M. Gamaleia a insisté sur ce qu'elle se manifeste le plus souvent à l'occasion de morsures profondes, multiples et de morsures de loups. Puis si ces phénomènes paralytiques représentaient une rage atténuée par le traitement, ils devraient surtout apparaître à l'occasion de morsures graves, à la face, par des loups. Or il n'en est rien et toutes les observations que nous avons relatées ont trait à des morsures bénignes. De plus, nous voyons la paralysie apparaître 12 jours après une morsure à la main droite (de Blasi), 10 à 12 jours après une morsure à

1. M. Ivo Novi paraît être revenu récemment de cette opinion et il attribue à l'action de la toxine renfermée dans les émulsions le dernier cas de paralysie qu'il a observé, celui qui fait l'objet de l'observation XVIII. (*Communication personnelle.*)

la main par un chat (Chaillou), 17 jours après une morsure légère au bras (Calabrèse), 16 jours après une morsure à la jambe (Zaccaria). Ces périodes d'incubation sont vraiment bien courtes pour une rage déterminée par la morsure. Enfin, argument péremptoire, l'animal mordeur, extrêmement peu suspect dans certaines observations (Sabarthez, Brault), n'était sûrement pas enragé dans d'autres, puisqu'il a été retrouvé vivant ultérieurement (Tonin), puisque son cerveau inoculé au lapin, par trépanation, n'a pas été capable de reproduire la rage (Chaillou, Babès).

Reste à attribuer les phénomènes paralytiques aux émulsions vaccinales et aux substances virulentes qu'elles introduisent en grande quantité dans l'organisme. Le virus lui-même doit être mis hors de cause. Les accidents se sont produits le 8^e jour du traitement (de Blasi), du 8^e au 10^e (Chaillou, Lebell, Orlowski), le 10^e (Calabrèse), le 11^e (Ivo Novi), le 12^e (Bordoni-Uffreduzzi, Remlinger). Dans le cas de Brault, la paralysie a débuté le 5^e jour du traitement mais n'a été complète que le 14^e. Il peut donc s'écouler seulement 1, 4, 5, 6, 7 jours entre le début des accidents et l'inoculation de la première moelle virulente (VI) pratiquée généralement le 4^e ou le 5^e jour du traitement. Ces périodes d'incubation sont beaucoup trop courtes.

Reste à incriminer la toxine rabique dont l'existence paraît avoir été établie par de récents travaux¹. C'est à la toxine renfermée dans les émulsions virulentes que M. Babès attribue les paralysies qu'il a observées à deux reprises différentes. MM. Lebell, Segré, Soulié² accusent également la toxine rabique des accidents qu'ils ont enregistrés. Hypothèse pour hypothèse, nous croyons devoir aussi, en ce qui nous concerne, nous ranger à cette opinion. La brusquerie habituelle du début des paralysies, la *restitutio ad integrum* sont en faveur de cette manière de voir. On peut faire valoir également que ces accidents

1. BABES, Über Wüthtoxine, *Internat. Beiträge zur inn. Med. zum 70-jähr gebürtstage von Leyden*, Bd-T., p. 39, Berlin, Hirschwald, 1902. — REMLINGER, Contribution à l'étude de la toxine rabique (faits expérimentaux), *Soc. de Biologie*, séance du 27 février 1904. — GALTIER, De l'existence de toxines dans les centres nerveux des animaux atteints de rage, *Journal de médecine vétérinaire et de zootechnie*, juin 1904.

2. Communications personnelles.

paraissent avoir leur maximum avec la méthode roumaine¹ (7 cas sur 2,850 inoculés). L'atténuation du virus par la chaleur (30°, 80°) étant la moins favorable à la destruction de la toxine. Ils ne s'observent jamais au contraire avec la méthode d'Högyes (Buda-Pesth Madrid — aucun cas sur 25,872 personnes inoculées), la dilution du virus se prêtant seulement à l'injection d'une quantité de toxine infinitésimale. On peut objecter, il est vrai, que les phénomènes paralytiques ne subissent, du fait de la continuation du traitement antirabique, aucune aggravation. Mais ne peut-on pas objecter de même, à la théorie de la rage atténuée d'origine canine, que la suspension des inoculations n'exerce, elle non plus, aucune action néfaste sur la paralysie ?

Il est enfin un dernier point sur lequel on ne saurait trop insister. C'est que l'action paralysante de la toxine rabique ne peut s'exercer que moyennant une idiosyncrasie tout à fait spéciale, idiosyncrasie absolument indépendante de l'hystérie, de la neurasthénie, de l'émotivité et que ne peuvent faire prévoir en aucune façon l'âge, le sexe, le tempérament du mordu. Toujours, en effet, ces paralysies apparaissent dans les Instituts antirabiques à l'état isolé.

Les personnes qui ayant commencé le traitement le même jour reçoivent la série des mêmes émulsions ne présentent aucun symptôme, si atténué fût-il... Cette considération permet d'autre part d'éliminer, dans la genèse des accidents, l'hypothèse d'une confusion, d'une méprise ou d'une négligence quelconque.

*
* *

Ce travail ne comporte malheureusement aucune conclusion pratique. Nous avons réuni à grand'peine sur un total de 107.712 personnes ayant subi le traitement antirabique, une quarantaine d'observations de paralysie, toutes — à deux exceptions près — terminées par guérison. Il va de soi qu'un accident aussi exceptionnel ne saurait être mis un instant en balance avec les bienfaits de la méthode pasteurienne et qu'il ne doit jamais

1. A la suite des sept cas de paralysie qu'ils ont observés, MM. Puscariu et Lebell ont modifié le type de leurs inoculations en éliminant les émulsions chauffées à 40, à 35, à 30 degrés et en diminuant la durée du traitement. Depuis lors, les accidents ne se sont plus reproduits.

faire différer le traitement dans tous les cas où celui-ci est indiqué. La possibilité d'accidents paralytiques doit cependant être bien présente à l'esprit des médecins qui dirigent des Instituts antirabiques. La supériorité de l'atténuation du virus par dilution, l'infériorité de l'atténuation par la chaleur ne ressortent pas des statistiques avec une netteté suffisante pour qu'on doive adopter l'une et rejeter l'autre. La prophylaxie des accidents paralytiques se réduit pour ainsi dire à néant, puisqu'une idiosyncrasie que rien ne peut faire prévoir paraît jouer dans leur genèse un rôle primordial. On conseillera aux personnes qui suivent le traitement d'éviter avec grand soin le refroidissement, noté dans plusieurs observations comme cause occasionnelle. L'existence d'une courbature intense avec sensation de faiblesse dans les membres inférieurs permettra de prévoir l'apparition de la paralysie. Le plus sage en pareil cas paraît être d'interrompre le traitement antirabique, quitte à le reprendre lorsque les accidents se seront amendés. Quant au traitement de la paralysie elle-même, il semble que le médecin doive surtout avoir en vue le : *non nocere*. Ainsi que le conseille M. le Dr Roux, il évitera toute médication active et laissera la maladie suivre son évolution naturelle vers la guérison.

Tableau A.

Institut.	Auteur	Nombre de cas.	Nombre de jours malades.	Nombre de jours ap. la guérison.	Nombre de jours après le début du traitement.	Nature de la paralysie.	Durée des accidents.	Terminaison.
Milan.....	Segré.	4	2,962	26	15	membres inférieurs, sphincters.	8 jours.	guérison.
Alger	Soudié.	4	4,735	28	début de la paralysie le 3 ^e j. est complété le 14 ^e .	membres inférieurs, sphincters.	un mois.	guérison.
Faenza	Baschieri.	1	1,440	16	8	membres inférieurs.	une sem.	guérison.
Palerme	de Blasi.	4	7,129	28	21	membres inférieurs, muscles de la face, sphincters.	9 jours.	guérison.
»	»	»	»	30	8	membres inférieurs, sphincters.	20 jours.	guérison.
»	»	»	»	33	le lend. de la fin du traitem.	membres inférieurs, muscles de la face.	20 jours.	guérison.
Bologne	»	»	»	42	8	membres inférieurs, sphincters.	20 jours.	guérison.
»	Ivo Novi.	5	3,067	88	44	memb. inf. orbiculaire d. lèvres.	20 jours.	guérison.
»	»	»	»	25	dernier jour du traitement.	membres inférieurs, sphincters.	10 jours.	guérison.
»	»	»	»	20	44	membres inférieurs.	?	anémié, puis guérison.
»	»	»	»	51	42	membres inférieurs.	?	guérison.
»	»	»	»	28	47	membres inférieurs, sphincters.	?	guérison.
Paris	Chaillon.	2	9,074	12	41	membres inférieurs et supér. sphincters.	20 jours.	guérison.
»	»	»	»	40 ou 12	8 ou 40	membres inférieurs.	un mois.	mort.
Wilna	Orłowski.	2	2,900	21	4 jours après la fin du trait.	membres inférieurs, sphincters.	9 mois.	mort.
»	»	»	»	21	4 semaine après la fin du traitement.	memb. sup., muscles de la face.	quelq. années	guérison.
Turin	Bordoni-Uffreduzzi	2	?	24	le lend. de la fin du traitem.	supér., muscles de la face.	15 jours.	guérison.
»	»	»	»	20	4 jours après la fin du trait.	membres inférieurs, sphincters.	plusieurs mois.	guérison.
Naples	Calabrese.	2	4,578	?	10	membres inférieurs, sphincters.	5	guérison.
»	»	»	»	17	43	membres inférieurs, sphincters.	?	guérison.
St-Petersbourg.	Kraïouchkine.	4	7,253	19	46	membres inférieurs, sphincters.	40 jours.	guérison.
Florence	Daddi.	4	?	28	43	membres inférieurs, sphincters.	15 jours.	guérison.
Jassy	Lebell.	1	2,850	10 à 18	8 à 11	membres inférieurs, sphincters.	8 à 10 j.	guérison.
Constantinople.	Remlinger.		3,291	18	42	membres supérieurs.	un mois.	guérison.
	A reporter.....		60,000			membres infér., memb. supér., sphincters; muscles de la face.		

Suite du tableau A.

Institut.	Auteur.	Nombre de cas.	Nombre de malades.	Nombre de jours après la morsure.	Nombre de jours après le début du traitement	Nature de la paralysie.	Durée des accidents.	Terminaisons.
	<i>Report du tableau A.</i>		60,090					
Buda-Pesth.	Högyes.	0	25,372					
Bordeaux...	Ferré.	0	4,350					
Montpellier.	Rodet.	0	2,201					
Shanghai....	Moore.	0	?					
Madrid.....	Murillo.	0	500					
Marseille...	Livor.	0	3,563					
Vienne.....	Paltauf.	0	4,326					
Lille.....	Calmette.	0	2,160					
Saigon.....	Calmette.	0	600					
Lisbonne...	Bettencourt	0	7,479					
Sassari.....	?	0	?					
Rome.....	Marino-Zucco.	0	4,940					
Tunis.....	C. Nicolle.	0	4,690					
Cracovie....	Bujwid.	0	3,800					
Athènes....	Pampoukis.	0	4,045					
Le Caire....	Tonin.	0 (ou 1)	1,000					
Kasauli.....	Semple.	0	2,407					
	Total.....		407,712					

Sur la Phagocytose "in vitro" de microbes pathogènes

PAR M. LÖHLEIN (LEIPZIG).

(Travail du laboratoire de M. Metchnikoff.)

Premier mémoire.

M. Metchnikoff¹ ayant constaté que des leucocytes, suspendus dans de l'urine bouillie et assurément privée de substances sensibilisatrices, peuvent englober des microbes pathogènes, a bien voulu nous proposer d'examiner ce fait de plus près. Notre première tâche était donc de rechercher ce qui se passe, quand on mélange des suspensions de différents microbes pathogènes et des émulsions de leucocytes soigneusement débarrassés des humeurs.

Voici comment nous avons procédé : Après avoir constaté, à l'aide de quelques expériences préalables, que les leucocytes de l'exsudat péritonéal du cobaye se prêtent bien à nos recherches, nous avons injecté quelques c. c. de bouillon dans la cavité péritonéale de ces animaux; 5 à 8 heures plus tard nous avons retiré un exsudat très riche en polynucléaires, mais contenant en même temps des lymphocytes et de gros mononucléaires. En général, les exsudats prélevés au début ne coagulent pas aussi facilement que ceux obtenus au bout de 15 à 24 heures. Après avoir séparé à l'aide de la force centrifuge les cellules de la sérosité, nous les avons lavées plusieurs fois dans des quantités abondantes de différents liquides inoffensifs et certainement dépourvus de fixateurs. N'osant pas nous servir de l'eau physiologique dont nous craignons l'influence nuisible sur les leucocytes, nous avons employé d'abord l'humeur aqueuse du bœuf ou du mouton, préalablement chauffée à 100°. Plus tard, ayant constaté que même plusieurs lavages à l'eau physiologique peuvent être supportés sans danger par les leucocytes du cobaye, nous avons utilisé ce liquide.

¹ *Handuch der pathogenen Mikroorganismen*. Voir KOLLE u. VASSERMANN, p. 375.

Les résultats exposés ci-dessous ont été obtenus avec des leucocytes lavés et centrifugés de la manière indiquée, au moins 4 à 5 fois¹.

BACILLE CHARBONNEUX

La bactériémie charbonneuse dont nous nous sommes servis possédait une virulence assez marquée : 0^{gr}.003 d'une culture jeune, sur gélose, injectés dans le tissu sous-cutané d'un cobaye de 400 gr. déterminait la mort de l'animal au bout de 40 heures.

Si l'on met des leucocytes du cobaye, soigneusement lavés, dans une suspension de bacilles charbonneux, on observe *immédiatement* dans la goutte pendant un commencement d'englobement. Le phénomène apparaît d'une façon très nette, même à la température de la chambre.

En observant des préparations colorées obtenues quelques minutes après le commencement de l'expérience, on ne trouve souvent que des traces de phagocytose : mais, après 1 à 2 heures, on voit que presque tous les bacilles et les filaments sont saisis par des leucocytes. Souvent ceux-ci se réunissent plusieurs ensemble pour englober un filament plus long.

Nous avons obtenu un résultat analogue en examinant des leucocytes humains préparés d'après la méthode de Wright, c'est-à-dire en lavant plusieurs fois, à l'aide d'eau physiologique, une quantité donnée de sang veineux défibriné.

II

STAPHYLOCOQUE DORÉ

La race du staphylocoque doré dont nous nous sommes servis était presque inoffensive pour le cobaye ; il fallait injecter des doses massives dans la cavité péritonéale, pour amener la mort de cet animal. *In vitro*, les leucocytes lavés du cobaye et ceux de l'homme englobaient facilement le microbe.

1. Nous donnons nos résultats tantôt en détail, tantôt sous forme de tableaux. Dans ce dernier cas nous avons employé les abréviations suivantes :

0 — Phagocytose nulle.
 + — Phagocytose légère. (Commencement.)
 ++ — Phagocytose moyenne.
 +++ — Phagocytose très nette.

III

STREPTOCOQUE

Aucune des races de streptocoques qui nous ont fourni les résultats suivants n'a présenté une virulence considérable pour le *cobaye*. Néanmoins nous avons pu constater — conformément aux affirmations de *Marchand*¹ — des différences constantes dans l'intensité de la phagocytose (*in vitro*) des espèces virulentes et non virulentes de ce microbe. Cette virulence était appréciée sur la souris.

Le tableau suivant montre ce qui se passe lorsqu'on met les leucocytes lavés du cobaye en contact d'une part avec un streptocoque Odessa IV, dont la dose mortelle pour la souris est de 0,001 c. c. et d'autre part avec l'espèce streptococcique T, qui tue la souris à la dose de 0,000001 c. c.

Exp. 64.

On mélange des quantités égales de suspensions de leucocytes 5 fois lavés et de microbes.

	INTENSITÉ DE LA PHAGOCYTOSE APRÈS		
	20 minutes.	40 minutes.	2 heures 3/4.
Str. T.....	0	0	0
Str. Odessa IV.....	+	++	+++

En répétant plusieurs fois cette expérience, nous avons obtenu des résultats analogues. Pourtant, un autre streptocoque (Az), dont la dose mortelle *pour les souris* était à peu près égale à celle de l'espèce T, a été englobée par les leucocytes du cobaye. Mais cet englobement s'est opéré d'une façon moins rapide et moins complète que celui du streptocoque Odessa IV.

Parmi les streptocoques qui ont servi à l'expérience résu-mée dans le tableau suivant, la variété L, qui possédait une forte virulence, venait d'être cultivée du sang d'un lapin infecté, tandis que les deux autres espèces étaient conservées depuis longtemps dans des milieux de culture.

1. *Arch. d. méd. expér.*, 10, 1898, p. 253.

EXP. 43.

VARIÉTÉ de streptocoques.	INTENSITÉ DE LA PHAGOCYTOSE APRÈS				
	5 minutes.	15 minutes.	30 minutes.	1 heure.	2 heures.
L	0	0	0	0	0
Odessa IV.....	+	++	+++	+++	+++
Odessa VI.....	0	0	0	+	++

Nous nous bornons à donner ces exemples, en ajoutant que parfois le même streptocoque qui, sitôt après avoir passé par l'organisme animal, échappe à l'englobement *in vitro*, peut être englobé quelques semaines plus tard, si l'on a soin de le cultiver dans du bouillon. Donc les résultats obtenus avec des générations différentes du même microbe ne sont pas tout à fait comparables. Néanmoins, le fait reste certain, à savoir que — conformément à l'opinion de *Marchand* — il y a une différence nette entre l'englobement d'un streptocoque virulent et celui d'une espèce streptococcique inoffensive.

IV

Bact. coli.

Ainsi que nous venons de le voir pour le streptocoque, nous avons trouvé des variétés de coli-bacilles très facilement phagocytées et d'autres qui échappent presque complètement à l'englobement par les leucocytes.

Voici un exemple :

EXP. 84.

	INTENSITÉ DE LA PHAGOCYTOSE APRÈS		
	10 minutes.	40 minutes.	1 heure 20.
Coli C.....	0	0	+
Coli J.....	++	+++	+++

Ces deux variétés de coli n'étaient pas « virulentes » pour le cobaye, si l'on avait soin de les injecter à des doses moyennes. En injectant des doses massives dans la cavité péritonéale de cet animal, nous avons pu comparer l'englobement des deux microbes *in vivo*, et nous avons constaté entre b. coli C et b. coli J une différence analogue à celle observée *in vitro*.

Deux cobayes (de 350 grammes environ) reçoivent en injection intrapéritonéale une émulsion de 5 anses d'une culture jeune sur gélose, l'un (I) de b. coli C, l'autre (II) de b. coli J.

Quatre heures après l'injection, on fait des préparations du contenu de la cavité péritonéale de ces cobayes :

Cobaye I (b. coli C) : d'innombrables bacilles, peu de leucocytes contenant des bacilles et des granules; peu de granules libres.

Cobaye II (b. coli J.) : Beaucoup de bacilles libres, mais moins que chez b. coli C; beaucoup plus de leucocytes polynucléaires *bourrés de bacilles et de granules*; quelques granules libres.

Après 8 heures, les exsudats offrent à peu près le même aspect : les deux animaux sont très malades. Le lendemain matin, ils sont trouvés morts; la cavité péritonéale offre — dans les deux cas — l'apparence d'une péritonite aiguë. Le sang du cœur de cobaye I, ensemencé sur gélose, donne une culture abondante du microbe injecté. Le sang du cœur de cobaye II est stérile.

Nous n'insistons pas sur l'interprétation détaillée de cette expérience, que nous avons décrite seulement dans le but de montrer le parallélisme entre l'englobement des deux espèces de coli *in vitro* et *in vivo*.

L'observation *in vitro* nous a fourni les détails suivants, concernant le sort des bacilles englobés.

On constate, dans une goutte pendante faite avec une émulsion de leucocytes lavés et de colibacilles, que, ni la forme de ces bacilles ni leur mobilité ne souffrent aucune altération. Nous n'insistons pas sur les détails de l'englobement; nous nous bornons à indiquer que les microbes sont saisis vivants et que souvent même ils montrent une certaine mobilité à l'intérieur des phagocytes. Là, après un temps variable, ils sont *transformés en granules ronds*. Cette transformation s'opère avec une telle intensité que, si l'on observe les préparations colorées¹ on croirait parfois avoir affaire à des leucocytes remplis de staphylocoques. Néanmoins, les bâtonnets que l'on rencontre encore çà

1. Nous avons utilisé une solution aqueuse de 1 : 1 000 de bleu d'azur, parfois aussi une solution faible de fuchsine phéniquée.

et là au milieu du protoplasme leucocytaire indiquent l'origine bactérienne de ces granules. Nous avons réussi quelquefois à préciser le mécanisme de cette transformation granuleuse, qui semble s'opérer dans des vacuoles du protoplasme phagocytaire. Il n'y a pas de transformation granuleuse en dehors des cellules pendant les premières 30 à 40 minutes qui suivent le commencement de l'expérience. Pourtant, cette transformation apparaît de la façon la plus nette dans le protoplasme leucocytaire quelques minutes déjà après le commencement de l'englobement. Plus tard on voit parfois des restes de protoplasme renfermant des corps granuleux.

En résumé : Des trois variétés de colibacilles étudiées par nous, l'une échappait presque complètement à la phagocytose par les leucocytes lavés du cobaye ; les deux autres furent accaparées et transformées en granules à l'intérieur des cellules.

Nous avons eu l'occasion d'examiner la phagocytose de bac. coli O par des leucocytes lavés, humains, provenant d'un abcès à streptocoque. A l'encontre des phagocytes du cobaye, ceux de l'homme englobaient rapidement les bacilles, qui furent également transformés en granules à l'intérieur des cellules. On ne pouvait point se tromper sur la nature des corps granuleux, à cause de la différence évidente entre le diamètre des colibacilles transformés et des streptocoques qui, du reste, n'étaient pas nombreux et se trouvaient presque tous en dehors des cellules.

V

VIBRION CHOLÉRIQUE

De trois races du vibrion cholérique examinées par nous : l'une (choléra Bombay de la collection de l'Institut) possédait une virulence satisfaisante pour le cobaye. L'injection intrapéritonéale d'une anse d'une culture jeune (de 18 à 22 heures) sur gélose, amenait la mort d'un animal de 450 grammes au bout de 9 heures.

Nous nous sommes servis, dans nos recherches, de jeunes cultures (5 à 7 heures) de choléra Bombay, dans de l'eau peptonisée, afin d'éviter autant que possible les formes d'involution.

Nous nous bornons à indiquer ici l'analogie complète entre le sort du vibron cholérique virulent et celui de certains coli-bacilles, ajoutés à une émulsion de leucocytes lavés et débarrassés ainsi de sensibilisatrices. Dans ces conditions, le vibron ne perd pas sa mobilité et ne change pas sa forme. Après quelques minutes de contact, on observe le commencement d'une phagocytose très vive, facilitée par les vibrions eux-mêmes, qui, dans leurs mouvements rapides, se rapprochent des cellules et restent parfois comme collés au protoplasme d'un leucocyte. Après un certain temps, les vibrions englobés se transforment en granules (granulations de Pfeiffer).

Sur des préparations faites après 40 minutes de contact, on observe, en dehors des cellules exclusivement, des formes vibrioniennes bien conservées. A l'intérieur des phagocytes on voit en outre des formes en virgules, des granulations. Ce n'est qu'après un temps assez long ($3/4$ d'heure en général) que l'on rencontre parfois des granulations et des vibrions altérés en dehors des cellules, souvent en petits groupes entourés d'une substance apparemment glaireuse. En même temps, on observe des leucocytes qui offrent les signes nets de phagolyse : augmentation de volume, gonflement du noyau.

En résumé, nous constatons que les vibrions cholériques, virulents (choléra Bombay) sont englobés et transformés en granules par les leucocytes lavés du cobaye dans un milieu absolument dépourvu de sensibilisatrices.

Cette constatation suffit pour réfuter d'une façon certaine l'assertion de Wright et Douglas ¹, à savoir que « la transformation en granules intracellulaires de micro-organismes englobés qui souvent a été attribuée à l'action des leucocytes, en vérité est due à l'action des liquides du sang ».

*
* *

En résumant les résultats essentiels de ces expériences, nous constatons qu'en dehors de toute intervention des humeurs de l'organisme, les leucocytes normaux des cobayes neufs englobent *in vitro* des bacilles charbonneux et des vibrions cholériques ayant une virulence relativement forte. Ces leucocytes peuvent englober des races inoffensives de staphylocoques

¹ WRIGHT et DOUGLAS, *Proceedings of the Royal society* 73. 1904, p. 128.

et de streptocoques. Les races « virulentes » de streptocoques échappent à la phagocytose. Quant au colibacille, nous avons trouvé des différences constantes dans l'intensité du processus phagocytaire avec les diverses races microbiennes examinées par nous.

Pour pouvoir nous rendre compte de l'importance de ces observations, il faudrait trancher les deux questions suivantes : tout d'abord, faut-il identifier ce qui se passe *in vitro* avec ce qui a lieu dans l'organisme vivant ? Ensuite, le sort des microbes englobés par les leucocytes dans le tube à essai est-il le même que celui des microbes englobés dans l'organisme ? c'est-à-dire, une fois accaparés, ces microbes sont-ils entièrement détruits par les phagocytes ?

En ce qui concerne la première question, il est évident que jamais, dans l'animal d'expérience, les microbes et les leucocytes ne se trouvent les uns vis-à-vis des autres dans des conditions pareilles à celles que nous avons réalisées en opérant *in vitro*. Mais la même objection pourrait être faite à toute recherche ayant trait au pouvoir bactéricide des sérums.

Mais, en outre, l'on pourrait penser que les leucocytes retirés de l'organisme, une fois lavés et centrifugés, se trouvent dans un état anormal et que, par conséquent, ils fonctionnent d'une façon différente de celle des phagocytes *in corpore*.

Nous ne pouvons pas réfuter cette objection qui, du reste, a été indiquée par M. Metchnikoff lui-même (*l. c.*). Mais nous ferons remarquer que jamais nous n'avons trouvé de différences essentielles entre le processus phagocytaire qui se passe *in vitro* et celui qui s'opère dans la cavité péritonéale d'un cobaye préparé¹ pendant les premières heures qui suivent l'inoculation. En d'autres termes, nous avons observé que dans tous les cas où nous constatons *in vitro* l'englobement d'un microbe donné, nous avons trouvé le même phénomène dans la cavité péritonéale. De l'autre côté, dans les cas où, dans le tube à essai, ce phénomène faisait complètement défaut ou presque, il en était de même pour la cavité péritonéale.

Il nous reste à examiner le sort des micro-organismes englobés *in vitro* par les phagocytes.

L'examen des préparations colorées montre déjà d'une

1. Par injection préalable de quelques c. c. de bouillon stérile.

façon évidente qu'une fois englobés, les bacilles charbonneux subissent des altérations ; ils ne prennent plus aussi facilement les couleurs que les éléments restés libres. Souvent, on observe que la partie d'un filament charbonneux qui se trouve à l'intérieur d'une cellule reste presque incolore, tandis que le segment qui fait saillie hors du leucocyte est coloré en bleu foncé. Les altérations du colibacille et du vibron cholérique sont beaucoup plus nettes encore. Il s'agit de la transformation de ces microbes en granulations de Pfeifer.

Avant d'interpréter ces phénomènes morphologiques, nous tenons à mentionner les résultats de quelques expériences entreprises dans le but de déterminer l'action destructrice qu'exercent les leucocytes lavés sur les microbes en question. Nous avons employé pour cela la technique usitée pour l'étude de l'action bactéricide des sérums. Il est évident que l'on n'aura de résultats positifs que dans le cas où le nombre des leucocytes et l'intensité de la phagocytose seront suffisants.

Voici d'abord un exemple concernant deux races de colibacilles. Nous le mentionnons, quoiqu'il ait fourni un résultat apparemment négatif.

Exp. 91.

A. Une anse d'une culture sur gélose de bact. coli O est mise en suspension dans 2 c. c. d'eau salée isotonique additionnés de quelques gouttes de bouillon. Une goutte de cette émulsion est ajoutée à chacun des tubes suivants :

- 1° 1 c. c. d'eau salée isotonique + bouillon ;
- 2° 1 c. c. de sérum normal frais de cobaye ;
- 3° 1 c. c. de sérum normal frais de cobaye renfermant des leucocytes lavés de cobaye ;
- 4° 1 c. c. d'une émulsion de leucocytes lavés de cobaye.

B. Une série de tubes semblables sont préparés avec le bact. coli J.

A. COLI C.

Tube n°	NOMBRE DES COLONIES APRÈS		
	1 minute.	1 heure.	3 heures.
1	62.400	63.700	62.900
2	67.500	46.980	24.840
3	74.800	62.640	74.900
4	69.000	70.100	72.100

B. COLI J.

Tube n°	NOMBRE DES COLONIES APRÈS		
	1 minute.	1 heure.	3 heures.
1	∞	∞	∞
2	31.300	1.620	3
3	∞	2.160	1.810
4	∞	∞	∞

Voici l'interprétation de ces résultats : bact. coli C n'est presque pas englobé; aussi on ne voit aucune diminution du nombre des colonies dans les tubes 3 et 4 contenant des leucocytes ¹.

Bact. coli J qui, dans d'autres expériences, avait été englobé d'une façon assez intense, cette fois ne le fut que relativement peu. Par conséquent, la quatrième colonne ne montre point de diminution des colonies, tandis que la deuxième colonne concernant le sérum frais montre une destruction nette des microbes.

L'expérience suivante se rapporte au vibron cholérique.

EXP. 93.

Arrangement analogue à celui de l'expérience précédente.

Une goutte d'une culture liquide du vibron est ajoutée :

1° A un c. c. d'eau salée + bouillon;

1. Les résultats de la colonne 3 peuvent s'expliquer en admettant la fixation de la cytase par les leucocytes. On sait en effet que cette cytase se fixe facilement sur les éléments cellulaires (cellules du foie, spermatozoïdes; Von Dugern, Levaditi).

2° A une suspension de leucocytes lavés ;

3° A une suspension de leucocytes lavés et chauffés à 55°.

	NOMBRE DES COLONIES	
	Immédiatement	Après 1 heure 1/2.
1	190.000	161.000
2	90.700	34.020
3	200.000	∞

L'expérience suivante porte sur la destruction de bacilles charbonneux par les leucocytes lavés du cobaye. On prépare une suspension de bacilles charbonneux dans 2 c. c. d'eau salée isotonique (+ quelques gouttes de bouillon). Trois gouttes de cette suspension sont ajoutées :

1° A une suspension de leucocytes lavés de cobaye dans une quantité du même mélange d'eau salée + quelques gouttes de bouillon, dont une partie a servi pour suspendre les microbes) ;

2° A une quantité déterminée du même liquide ;

3° A une quantité pareille de sérum normal frais de cobaye ;

4° A une quantité pareille d'un exsudat péritonéal de cobaye.

On coule des plaques de gélose après différents temps.

Sur le bacille charbonneux agissent	NOMBRE DES COLONIES DE BAC. CHARBON. APRÈS		
	5 minutes.	1 heure.	2 heures 1/2.
1. Leucocytes lavés du cobaye.....	27.540	5.580	4.980
2. Eau salée isotonique.....	27.100	29.160	36.200
3. Sérum normal frais du cobaye.....	25.400	35.640	37.100
4. Exsudat péritonéal frais du cobaye..	23.220	180	11

On pourrait objecter que la diminution du nombre des colonies n'est pas due à une véritable destruction des microbes englobés, mais à une action mécanique de ces cellules. Cette objection ne pourrait pas être réfutée pour un microorganisme de dimensions moins considérables. L'englobement de

plusieurs individus par une cellule pourrait amener un résultat pareil, même sans qu'une digestion intracellulaire eût lieu, simplement parce que plusieurs individus réunis mécaniquement par les cellules ne donnent plus lieu qu'à la formation d'une colonie (ainsi dans l'expérience 93).

Pour le bacille charbonneux, cette objection ne peut pas être soutenue, parce que — étant données les dimensions du microbe — souvent même plusieurs leucocytes doivent se réunir pour englober un filament. D'un autre côté, il faut mentionner le fait que, quelque temps après le commencement de la phagocytose, on rencontre toujours des amas de leucocytes contenant des bacilles et des filaments. On pourrait s'imaginer que cette formation d'amas diminue le nombre des colonies. Mais il n'en est pas ainsi, car l'observation immédiate de préparations colorées montre que, dans le cas où le nombre des colonies diminue, on trouve également peu de microbes libres.

Ces résultats mettent en évidence l'action bactéricide de leucocytes lavés du cobaye vis-à-vis de microbes pathogènes ayant une virulence relativement grande.

Nous savons, grâce aux recherches de *Bordet* et d'*Ehrlich* et ses élèves, que l'effet bactériolytique des sérums spécifiques dépend de l'action simultanée de deux substances, dont l'une (l'ambocepteur d'*Ehrlich*, la sensibilisatrice de *Bordet*, se fixant sur les microbes, les rend sensibles à l'action destructive de l'autre principe (la cytase de *Metchnikoff*, les compléments d'*Ehrlich*). Quant à l'action bactéricide des sérums normaux, l'opinion générale admet un mécanisme analogue à celui des sérums bactériolytiques spécifiques et à celui des sérums hémolytiques.

S'il en est ainsi, on peut croire que la destruction de microbes par des leucocytes polynucléaires offre une certaine analogie avec celle opérée par les sérums, en ce sens qu'elle est due également à l'action combinée de sensibilisatrices et de cytase.

Beaucoup de faits bien prouvés plaident en faveur de cette hypothèse, surtout ceux qui ont trait à l'origine leucocytaire de la cytase. Ainsi, les recherches de *Harot*, de *Georgou*, de *Lecciditi*, qui démontrent l'absence de la cytase dans le plasma du sang et dans la circulation de l'animal vivant, prouvent en

même temps que l'apparition de cette cytase (et avec elle du pouvoir bactériolytique) dans le sérum est une conséquence de la phagolyse, qui amène la coagulation du sang. Ainsi, selon M. *Metchnikoff*, l'effet bactériolytique d'un sérum doit être considéré comme un phénomène artificiel, la bactériolyse ne se produisant en général (sauf les exceptions dues à la phagolyse) qu'à l'intérieur des leucocytes.

Le rôle que joue la sensibilisatrice dans l'organisme, consisterait donc dans une préparation des microbes ou des éléments cellulaires à l'action de la cytase renfermée dans les phagocytes.

Si l'on admet avec réserve l'hypothèse d'après laquelle tout sérum normal capable de provoquer la transformation granuleuse du vibron cholérique réalise cette transformation grâce à l'intervention d'une cytase et d'un ambocepteur, on est porté à voir, dans la bactériolyse intracellulaire, un phénomène analogue à celui qui s'opère dans le sérum. En d'autres termes, on est conduit à attribuer au protoplasme des phagocytes non seulement des propriétés cytasiques, mais aussi des qualités sensibilisatrices. Cette manière de voir tendrait à confirmer l'origine leucocytaire des ambocepteurs normaux, origine précisée pour les sensibilisatrices spécifiques, par les recherches de *Pfeiffer* et *Marx*, *Wassermann*, *Deutsch*, *Levaditi*.

Cependant, il ne faut pas oublier qu'il ne s'agit là que d'une simple probabilité, étant donné le manque de notions précises ayant trait à la constitution complexe des bactériolysines normales. De plus, malgré les faits nombreux qui plaident en faveur de l'identité entre le principe bactériolytique préparé à l'aide d'extraits leucocytaires et l'agent bactéricide de sérums neufs, on pourrait toujours se demander si la bactériolysine leucocytaire n'est pas une substance diastasique particulière, différente de la cytase et de l'ambocepteur contenus dans les sérums neufs.

CONCLUSIONS.

1. Les leucocytes de cobayes, lavés plusieurs fois et par conséquent entièrement débarrassés de la sensibilisatrice renfermée dans les humeurs et de toute autre substance soluble supposée capable de favoriser la phagocytose, englobent et digèrent *in vitro* des microbes pathogènes (bactéridie char-

bonneuse, vibron cholérique, certaines races de streptocoques et de *Bact. coli*).

La phagocytose est donc un acte cellulaire, qui peut s'opérer en dehors de l'intervention de principes actifs contenus dans ces humeurs.

2. Pour les races microbiennes qui ne sont pas phagocytées dans le tube à essai (certaines races de streptocoques et de colibacilles), on constate un parallélisme presque absolu entre ce qui se passe *in vitro* et ce qui a lieu dans l'organisme vivant, en ce sens que la phagocytose est absente ou lente à se produire dans la cavité péritonéale de cobayes inoculés avec ces races microbiennes.

Nous remplissons un agréable devoir en remerciant ici M. le professeur Metchnikoff, pour les conseils qu'il a bien voulu nous donner au cours de ce travail.

La Formation des granulations

DANS LES CULTURES DES VIBRIONS

PAR LE Dr GUIDO Q. RUATA

Privatdocent d'hygiène à l'Université de Bologne.

(Travail du laboratoire de M. Metchnikoff.)

Les vibrions cholériques ou cholériformes, cultivés dans les milieux nutritifs ordinaires, à mesure que les cultures vieillissent, perdent leur caractère morphologique et se transforment peu à peu en granulations de diverses dimensions, de telle sorte qu'après un certain temps, celles-ci prédominent.

Ce fait, qu'on a coutume de faire rentrer dans les phénomènes d'involution communs à tous les microbes, mérite toutefois d'être étudié, afin d'établir quelles conditions et quels facteurs le provoquent.

C'est pour cette raison, que, sur le conseil de M. le professeur Metchnikoff, nous avons entrepris les recherches qui font l'objet du présent travail.

Le microbe choisi pour nos expériences a été d'abord le *Vibrio Metchnikowi*.

En examinant en goutte pendant une vieille culture de ce microbe, on y voit des granules arrondis, réfringents, immobiles ou animés de courtes oscillations browniennes. La coloration de ces granules peut se faire avec de la fuchsine de Ziehl diluée, à chaud, mais elle demande un temps plus long que pour les vibrions d'apparence normale.

En ensemençant dans un nouveau milieu nutritif une culture de vibrions ainsi transformés en granules, on obtient encore un développement assez rapide, mais moins abondant que dans les culturesensemencées avec des vibrions normaux. Au second repiquage, toutefois, le microbe a repris toutes ses caractéristiques morphologiques et biologiques.

Nous avons commencé par établir les conditions de temps dans lesquelles les granulations se forment dans les cultures.

Dans ce but, des séries de tubes contenant une solution de peptone (Defresne) à 2 0/0 et de tubes de gélose ordinaire sontensemencés avec des vibrions provenant d'une culture en gélose de 24 heures et dont les individus sont parfaitement normaux.

Après 12 heures de développement à 37°, quelques séries sont retirées de l'étuve et maintenues à la température ambiante, tandis que d'autres séries au contraire ont été laissées à 37°.

Deux fois par jour nous avons examiné comparativement, au microscope (goutte pendante et préparation colorée), des cultures en eau peptonisée et en gélose à T. A.¹ et à 37°.

Résumons nos observations :

1. Cultures en eau peptonisée à T. A. :

Après 12 heures, les vibrions sont presque tous normaux : ça et là on voit quelques formes spirillaires.

Après 24 heures apparaissent plusieurs granulations arrondies, plus difficiles à colorer que les vibrions normaux, jointes à des débris de corps microbiens et à des vibrions plus ou moins déformés.

Les granulations augmentent rapidement dans les jours suivants. Les formes altérées et les débris se montrent de plus en plus nombreux, en même temps que les formes normales diminuent.

Vers le 4^e ou le 5^e jour, le champ du microscope est presque entièrement occupé par des granulations au milieu desquelles se distinguent, par leur coloration plus intense, quelques rares vibrions plus ou moins altérés, mêlés à des spirilles et à des débris.

Cet état demeure stationnaire jusqu'au 18^e ou au 20^e jour; alors, il ne reste plus que des granulations.

2. Cultures en eau peptonisée à 37° :

L'évolution des vibrions, de la forme normale à la granulation, passe par les mêmes phases décrites ci-dessus. Les vibrions s'altèrent peu à peu, puis apparaissent les spirilles, les débris

1. T. A. Température ambiante, température de la chambre.

et les granulations dont la formation est complète au bout de 10 à 12 jours.

3. *Cultures en gélose à T. A. :*

La formation des granulations est complète en 10 à 12 jours, elle se fait comme nous venons de le décrire.

4. *Cultures en gélose à 37° :*

La formation des granulations est complète en 7 à 8 jours.

L'influence de la température sur la rapidité avec laquelle se forment les granulations étant évidente, nous avons voulu voir ce qui se passerait à des températures plus élevées. Nous avons soumis des cultures en eau peptonisée et en gélose, développées à 37° pendant 12 heures, à une température de 43°, tandis que des cultures témoins restaient à la température de la chambre.

Après 10 heures apparurent, dans les cultures en eau peptonisée, de gros bâtonnets droits ou courbes, ou des filaments très longs parmi des débris et des granulations.

Dans la gélose, au contraire, prédominent des spirilles longs et gros, intensément colorés, parmi des granulations et des vibrions plus ou moins déformés.

Après 24 heures, les granulations, aussi bien en eau peptonisée qu'en gélose, sont en grande quantité. Les formes longues en vont disparaissant; dans quelques-unes de celles-ci, on voit que le protoplasma se contracte en granules, laissant des espaces vides dans une gaine légèrement colorée.

Les vibrions des cultures témoins sont normaux. Les mêmes transformations se produisent dans les cultures portées à 43° aussitôt après leur ensemencement. Dans ces cultures, la végétation est très faible.

Après que les granulations sont formées, les cultures retirées de l'étuve à 43° ne croissent plus. Cependant, si on les ensemence dans d'autres milieux nutritifs, on a de nouveau un développement, ce qui démontre que les vibrions sont encore vivants.

Passons maintenant à l'influence de l'anaérobiose.

Des séries de tubes d'eau peptonisée et de gélose sont ensemencées avec des vibrions de 24 heures. On y fait le vide et on les met dans l'étuve à 37°.

Après 12 heures, le développement des cultures anaérobies est bien plus faible que celui des cultures aérobies témoins. Au microscope on voit déjà apparaître des granulations dans les cultures en eau peptonisée; après 24 heures les granulations y sont très nombreuses, tandis qu'en gélose apparaissent des spirilles.

Après 2 jours, les granulations sont très abondantes dans les cultures en eau peptonisée, et encore rares dans celles en gélose.

Après 4 ou 5 jours, il n'y a plus que des granulations, tant dans les cultures en eau peptonisée que dans celles en gélose.

Si l'on restitue l'air aux cultures ainsi granuleuses, au bout de 20 à 24 heures les vibrions sont presque tous redevenus normaux. Par conséquent, les granulations ainsi formées sont temporaires et inhérentes à la condition d'anaérobiose où sont maintenues les cellules.

Après avoir obtenu ces données préliminaires, nous nous sommes attachés à rechercher si, dans les cultures mêmes, soit par modification du milieu nutritif, soit par sécrétion directe des microbes, ne se formaient pas des substances capables de déterminer la formation des granulations.

Pour cela, nous avonsensemencé les vibrions dans des liquides de culture filtrés sur bougies Berkefeld, sur bougies Chamberland, ou encore sur des liquides obtenus par centrifugation de cultures vibrioniennes. Nous les avons aussiensemencés sur de la gélose, ayant déjà fourni une culture de vibrions enlevés par raclage.

Nous devons avouer que, malgré de nombreuses expériences, nos résultats ont été inconstants et contradictoires.

Plusieurs fois en effet il nous est arrivé de constater que les vibrionsensemencés dans un liquide filtré se développaient faiblement et donnaient une formation de granulations bien plus rapide que dans les cultures témoins.

Dans le même liquide,ensemencé plus tard, ils se développaient régulièrement et les granulations se formèrent dans le temps normal.

Les résultats n'étaient pas plus réguliers lorsque les vibrions étaientensemencés dans les liquides obtenus par filtration des cultures sur bougie Berkefeld ou sur bougie Chamberland.

Il en était de même dans le liquide clair provenant de la centrifugation.

Plus d'une fois ces liquides filtrés, dans lesquels les vibrions se développaient faiblement et se transformaient rapidement en granulations, se sont comportés comme des milieux de culture normaux ou à peu près normaux lorsqu'ils ont été chauffés à des températures variant entre 50° et 134°.

Les liquides filtrés et centrifugés qui avaient servi à nos expériences furent conservés pendant un mois, après ce délai tous ont cultivé les vibrions comme des milieux ordinaires, dans lesquels la transformation en granules n'est point hâtée.

Avec la gélose nous avons obtenu des résultats plus constants : généralement les vibrions ensemencés à la surface de la gélose raclée ne se développaient pas, même si la culture enlevée datait seulement de 3 ou 4 jours. Mais, pour la gélose non plus il ne nous a pas été donné de trouver une règle constante en ce qui concerne l'influence des températures entre 50° et 134°.

De toutes ces expériences il résultait que, dans les liquides abandonnés à eux-mêmes pendant un certain temps, la substance qui s'oppose au développement des vibrions et amène leur transformation en granules disparaît ou se modifie peu à peu.

Il se passerait quelque chose d'analogue à ce que MM. Metchnikoff, Roux et Salimbeni¹ ont observé pour le poison cholérique qui perd de son activité s'il est exposé à l'air atmosphérique, mais qui la conserve s'il est gardé en tubes scellés à la lampe.

Pour vérifier si dans notre cas il en était ainsi, nous avons filtré sur bougie Berkefeld une culture âgée de 4 jours, nous avons ensemencé le liquide avec des vibrions et nous l'avons réparti dans des tubes à essai dont les uns furent bouchés au coton et les autres fermés à la flamme. Après 3 ou 4 jours, le développement était à peu près normal dans les tubes obturés par un tampon de coton, il était très faible au contraire dans ceux clos à la lampe. Au microscope on ne trouvait pas de granules dans les premiers, ils étaient nombreux dans les seconds.

D'autre part le liquide filtré conservé dans les tubes scellés, inoculé par voie péritonéale, tuait un cobaye à la dose de 0,5 c. c. par 100 grammes d'animal. Ce pouvoir toxique s'atté-

1. Ces *Annales*, 1896. T. X, p. 237.

nuait rapidement dans les liquides des tubes bouchés au coton.

Supposant donc que l'influence sur le développement et sur la formation des granulations pouvait être due à la toxine, nous avons cherché à obtenir celle-ci concentrée.

Dans ce but, une certaine quantité de liquide filtré fut évaporée dans le vide à 45°, jusqu'au quart de son volume, puis ensemencé comme d'ordinaire avec des vibrions normaux.

Il se produisit alors un fait absolument inattendu : après 45 heures on avait un développement presque égal à celui des témoins, et ensuite la formation des granulations ne fut pas plus rapide que dans ceux-ci !

Cette observation changea complètement le cours de nos idées : il devenait évident en effet que par l'évaporation une substance avait été éliminée, laquelle jouait un rôle dans le phénomène qui nous occupe. Il était certainement question d'une substance très volatile, puisque non seulement elle pouvait se dégager à basse température dans le vide, mais encore spontanément des liquides laissés à eux-mêmes.

Il n'était pas difficile d'imaginer quelle devait être cette substance ; on sait que les cultures du *vibrio Metchnikowi*, comme celles de tous les vibrions cholérigènes, produisent de grandes quantités d'ammoniaque ; il suffit, en effet, pour s'en rendre compte, de suspendre, à l'orifice d'un tube de culture bien développée, du papier de tournesol rouge légèrement mouillé, on le voit presque instantanément tourner au bleu.

De plus, la réaction du milieu nutritif acquiert rapidement une très forte alcalinité, certainement due à l'ammoniaque qui s'y forme.

L'hypothèse que l'ammoniaque est la cause première du phénomène étudié par nous explique tous les faits que nous avons observés, et qui, jusqu'à présent, nous paraissaient contradictoires, c'est-à-dire les façons diverses dont se comportaient les liquides de culture filtrés ou centrifugés, bien qu'ils fussent placés dans des conditions en apparence identiques.

D'autre part le fait que, après l'élimination spontanée, ou au moyen de l'évaporation dans le vide de l' AzH_3 , les milieux reprenaient leurs propriétés de milieux nutritifs, était aussi parfaitement expliquée.

Enfin ce qui prouvait que de l'ammoniaque était mise en liberté par l'évaporation, est le fait que dans le liquide distillé le réactif de Nessler donnait une intense coloration jaune foncé et un précipité rouge brique, qui sont caractéristiques de l'ammoniaque.

Nous avons alors entrepris une série d'expériences pour mettre en évidence le rôle de l'ammoniaque et de ses sels dans la formation des granulations.

Donnons-en un résumé :

Une culture de *Vibrio Melchnikowi* peptonisée, laissée pendant 20 jours à l'étuve et complètement granulée, est filtrée sur bougie Berkefeld. Une partie est conservée dans un ballon scellé à la flamme et une quantité déterminée est évaporée à sec dans le vide à 45°, puis ramenée au volume initial au moyen d'eau distillée et stérilisée.

Avec ces deux liquides on fait deux séries de tubes : A, liquide simplement filtré ; B, liquide filtré, concentré et ramené au volume primitif. On commence la série A et la série B avec des vibrions jeunes, en même temps qu'une série C de tubes d'eau peptonisée servant de témoins.

Après 15 heures, les tubes de la série A ne présentent aucun développement ; ceux de la série B sont assez développés, mais moins que ceux de la série C : cependant les vibrions y sont normaux comme dans les tubes témoins.

Après 24 heures, la série A n'est pas développée, la série B présente un développement identique à celui des témoins, avec vibrions normaux.

Ce n'est qu'après 2 jours que l'on a dans A une légère végétation où l'on rencontre, parmi des vibrions normaux, des vibrions déformés et des granulations.

Après 3 jours, le développement de A est peu augmenté et les granulations y dominent, tandis que dans B et C les vibrions sont en grande majorité.

Cette expérience a été répétée plusieurs fois avec les liquides filtrés de cultures d'âge différent, dans lesquelles cependant la production de l' AzH_3 était déjà avancée, et toujours avec les mêmes résultats.

Quelques liquides filtrés furent concentrés et ramenés avec de l'eau à leur volume initial plusieurs fois de suite, dans ces conditions les vibrions s'y sont développés comme dans les cultures témoins et les granulations ont apparu en même temps dans les deux cas.

Il paraît donc évident que par l'évaporation on élimine une substance qui empêche le développement et favorise la formation des granulations.

Pour avoir maintenant une preuve directe que cette substance est réellement de l' AzH_3 , nous avons fait des cultures en eau peptonisée additionnée d' AzH_3 de la façon suivante :

Dans des tubes à essai contenant de l'eau peptonisée, nous avons ajouté de 1 à 30 gouttes d'une solution à 10 0/0 d'ammoniaque à 22°. Les tubes ont ensuite été ensemencés avec des vibrions normaux; après 12-15 heures, ceux contenant 1 à 8 gouttes étaient développés avec une intensité décroissante, les tubes contenant 8 gouttes de solution d' AzH_3 présentant un développement très minime et de beaucoup inférieur à celui des témoins; dans ces cultures, les granulations se formaient plus rapidement que dans les cultures normales, 36-48 heures suffisant pour en avoir une grande quantité.

Au cours de cette expérience, nous avons noté un fait observé déjà dans nos essais avec les liquides filtrés, à savoir : que le développement, très faible au début, devient plus intense par la suite et fournit des vibrions comparables, tant pour la quantité que pour la forme, aux cultures de contrôle.

L'ammoniaque, ajoutée dès le commencement, empêche le développement et favorise en même temps la formation rapide des granulations; mais, dans la suite, l'ammoniaque se dégage peu à peu du milieu et permet un développement de vibrions normaux qui surpassent en nombre ceux déjà devenus granuleux.

En effet, si l'on ensemence des tubes contenant de l' AzH_3 et qu'on les ferme à la flamme pour empêcher qu'il s'en échappe, le développement reste faible et les granulations se forment rapidement sans qu'il y ait jamais de nouvelles poussées de vibrions.

Les expériences que nous venons de décrire ont été répétées en ajoutant à doses croissantes, au milieu nutritif, au lieu d'ammoniaque, plusieurs sels d'ammonium en solution 1/10. A part le lactate d' AzH_3 qui, même à forte dose, ne paraît pas avoir la moindre influence sur le développement des vibrions et sur la formation des granulations, tous les sels essayés par nous ont exercé la même action que l'ammoniaque, c'est-à-dire que les granulations se sont formées beaucoup plus rapidement que dans les cultures témoins.

Pour être sûrs que cette action était bien réellement due à l' AzH_3 et non au radical acide du sel ammoniacal, nous avons expérimenté d'autres sels du même radical acide tel que l'acétate de soude. Or, tandis que 4 gouttes de solution d'acétate d' AzH_3 empêchaient tout développement dans l'eau peptonisée, 45 gouttes de la même solution d'acétate de Na ne suffisaient pas pour produire le même effet.

Il est donc évident que, dans les cultures de vibrions, étant donnée la grande quantité d' AzH_3 qui s'y développe, il se produit des combinaisons salines ayant les mêmes effets que l' AzH_3 sur le développement des vibrions et la formation des granulations.

Les faits dont nous avons parlé plus haut peuvent aussi être observés directement au microscope de la façon suivante : on ajoute à des solutions de AzH_3 ou de sels de AzH_3 , contenues dans des pipettes Pasteur, des vibrions parfaitement normaux venant de cultures sur gélose. Après avoir fermé les deux extrémités des pipettes et après avoir bien mis les vibrions en suspension en agitant, on examine le liquide en goutte pendante : après un espace de temps variant entre $1/4$ d'heure et 1 heure, on remarque que les vibrions se déforment et présentent les granulations bien connues, tandis que les vibrions traités de la même manière dans l'eau distillée ne changent pas du tout de forme.

Les expériences déjà faites avec les cultures en eau peptonisée ont été répétées avec des cultures en gélose.

Constatons avant tout que la gélose à la surface de laquelle on cultive des vibrions devient bien vite impropre au développement de nouveaux vibrions qu'on yensemence après l'avoir débarrassée par raclage de la culture précédente.

En effet, si après 24 heures on enlève de la surface de la gélose une culture qui s'y est développée, puis que l'onensemence des vibrions récents, ceux-ci ne présentent plus qu'un développement excessivement faible; en raclant de nouveau après 24 heures cette seconde culture et ensemencant à sa place d'autres vibrions, on n'obtient plus aucun développement. Dans la deuxième culture, abandonnée à elle-même, les granulations se forment plus vite que dans une culture du même âge, mais faite sur gélose normale.

Étant donc admis que ces faits sont dus à l' AzH_3 et à ses sels, il faut aussi admettre que la gélose en est rapidement imprégnée, au point de se trouver dans des conditions défavorables au développement des vibrions.

La gélose en est imprégnée dans toute sa masse. En effet, des tubes râclés, liquéfiés et de nouveau solidifiés, ou même liquéfiés, filtrés, stérilisés pendant un quart d'heure à 115° , puis resolidifiés se comportent tous de la même façon.

Nous avons cherché à débarrasser de l' AzH_3 la gélose ayant servi à des cultures. Pour cela nous avons raclé des cultures de vibrions sur gélose en boîtes de Roux : la gélose fut liquéfiée et soumise à la concentration à 40° dans le vide, jusqu'à dessiccation; la masse fut ensuite ramenée au volume initial au moyen d'eau distillée, puis distribuée dans de nouvelles boîtes et dans des tubes. Eh bien, le développement des nouveaux vibrions fut toujours plus faible que sur gélose normale, et les granulations se formèrent toujours un peu plus tôt que dans celles-ci. Il faut croire que la méthode employée pour extraire l' AzH_3 ne suffit pas à débarrasser complètement la gélose de cette substance.

L'addition des solutions d'ammoniaque et des sels d'ammonium à la gélose a donné les mêmes résultats que ceux déjà relatés pour l'eau peptonisée.

Après avoir expérimenté le *Vibrio Metchnikowi*, nous avons passé à l'étude des vibrions cholérique en opérant sur échantillons de la collection de l'Institut Pasteur¹.

Nous croyons inutile d'exposer en détail ces nouvelles expériences, attendu qu'elles ressemblent absolument à celles déjà décrites.

En effet, dans les cultures de vibrions cholériques, des granulations se forment spontanément, dans un temps plus ou moins variable.

Dans ces cultures on observe aussi une forte production d'ammoniaque, et il suffit de l'enlever des milieux nutritifs — et spécialement de l'eau peptonisée — pour que le développement des vibrions soit de nouveau possible.

Enfin, les vibrions cholériques se comportent de la même façon que le *Vibrio Metchnikowi* dans les milieux nutritifs auxquels on a ajouté des solutions de AzH_3 ou de sels d' AzH_4 .

Nous nous sommes encore demandé si cette action empêchante de l'ammoniaque et de ses dérivés s'exerçait seulement sur les vibrions ou bien aussi sur d'autres microbes.

Dans ce but nous avonsensemencé d'abord différents microbes tels que la *bactéridie charbonneuse*, un *Proteus vulgaris*, un *Bacillus subtilis*, un *Bacillus mesentericus vulgatus*

1. Nous devons ces échantillons à M. le Dr Binot que nous remercions de son obligeance.

dans des milieux nutritifs (eau peptonisée et gélose) qui avaient servi à nourrir des vibrions. Ceux-ci avaient été éliminés soit par filtration, soit par centrifugation, ou encore enlevés de la gélose par raclage. Nous n'avons observé aucune modification dans leur développement ou dans leur forme.

Pareillement, les mêmes microbes, ensemencés dans des milieux nutritifs additionnés de solutions d' AzH_3 ou de sels d' AzH_4 , ne présentèrent aucune modification de développement ou de forme.

Des faits observés, nous croyons pouvoir conclure que l'ammoniaque produite dans les cultures de vibrions rend le milieu nutritif tellement impropre à leur végétation, que le développement en est d'abord affaibli, puis arrêté, et que, en même temps, les vibrions, contraints à végéter dans un terrain défavorable, se déforment jusqu'à présenter les granulations décrites.

Cette action n'est pas seulement propre à l'ammoniaque et à ses sels, mais d'une façon générale à toutes les substances qui rendent les milieux nutritifs défavorables au développement des vibrions.

Nous avons, en effet, observé qu'il en est ainsi pour les acides tels que les acides acétique, chlorhydrique, sulfurique, nitrique, etc., et l'on sait que l'on obtient les mêmes résultats avec d'autres substances telles que l'éther et le chloroforme.

Suivant donc notre manière de voir, les granulations que l'on observe dans les cultures des vibrions ne sont qu'une conséquence des mauvaises conditions dans lesquelles ceux-ci sont obligés de vivre.

Au terme de cette étude, qu'on nous permette d'exprimer notre plus vive reconnaissance à notre maître, M. le professeur Metchnikoff, qui en nous donnant l'hospitalité dans son laboratoire et en nous aidant continuellement de ses précieux conseils, nous a permis de conduire à bonne fin nos recherches.

P. S. — Nous avons déjà rédigé ce travail, lorsqu'il nous parvint une étude de Eijkman, d'Utrecht, dans laquelle cet auteur prétend avoir trouvé une substance *thermolabile* qui empêcherait, jusqu'à un certain point, le développement de plusieurs microbes, entre autres du vibron cholérique¹.

1. *Centralbl. f. Bakt. Abt. I*, Bd. XXXVII, n° 3, p. 436.

L'ensemble des recherches de Eijkman ne modifie point les résultats obtenus par nous. Sans doute, pour ce qui concerne les vibriens, la substance thermolabile n'est autre chose que l'ammoniaque évaporée en partie pendant le chauffage ou pendant les filtrations.

Le gérant : G. MASSON.

Sceaux. — Imprimerie Charaire.